

FARMACOLOGÍA GENERAL

FARMACODINAMIA

**JOSÉ TESSLER (), ANDREA E. ERRASTI Y RODOLFO P.
ROTHLIN**

2007

INDICE

Farmacodinamia.....	pag 2
Acción y efecto farmacológico.....	pag 2
Niveles de acción de fármacos.....	pag 3
Mecanismos de acción de las drogas.....	pag 4
Drogas de acción específica e inespecífica.....	pag 5
Mecanismos de acción inespecífica.....	pag 7
Drogas de acción específica.....	pag 13
Curvas dosis-respuesta.....	pag 19
Interacción de drogas a nivel del receptor.....	pag 25
Medición directa de la unión droga-receptor.....	pag 34
Regulación de receptores.....	pag 38
Preguntas para la autoevaluación.....	pag 45

Hecho el depósito que marca la ley

CAPÍTULO 3

FARMACODINAMIA I: ACCIONES Y EFECTOS DE LOS FÁRMACOS INTERACCIÓN DROGA RECEPTOR

La *farmacología* es la ciencia que estudia, desde todos los puntos de vista, la manera por la cual, las funciones de los organismos vivientes son afectados por drogas o compuestos químicos. En este sentido, la extensión de la disciplina es realmente amplia. Restringiendo el concepto a la farmacología como disciplina básica de la terapéutica, podemos definir *droga o fármaco*, a todo compuesto, natural (vegetal, animal, o mineral) o sintético que se utiliza para tratar, prevenir o diagnosticar las enfermedades de los seres vivos.

Resulta evidente que para comprender la esencia de cómo la introducción de una sustancia particular afecta el funcionamiento de una célula dada o de un órgano o sistema, es fundamental el conocimiento preciso de la maquinaria bioquímica y fisiológica que resulta modificada por la acción del fármaco. En ese sentido es fundamental hacer notar **que las drogas no crean funciones nuevas: simplemente aumentan o disminuyen (estimulan o inhiben) las funciones propias de una célula, tejido u organismo (según sea el nivel de acción que se evalúe).***

Si se considera que las ciencias básicas en las que se sustenta el conocimiento científico de la farmacología no tienen más de 110 años de desarrollo intensivo, se comprende que la farmacología con bases científicas es una disciplina realmente joven. De los datos experimentales y clínicos de los últimos 70 años referidos a la acción de los fármacos surgen interpretaciones racionales de los mecanismos por los cuales los fármacos actúan y que conforman las bases conceptuales de la *farmacodinamia*, dentro de la farmacología general.

* La terapia génica (aún en incipiente desarrollo) incorpora conceptos diferentes a esta definición de droga.

ACCIÓN Y EFECTO FARMACOLÓGICO

La acción de una droga es la modificación de las funciones propias de una célula en el sentido de su aumento o disminución. Los fármacos no crean nuevas funciones. Ejemplo: la acción simpaticomimética de la noradrenalina por estimulación de sus receptores específicos ubicados en distintos órganos efectores. En este caso se trata de un fármaco con acción farmacológica propia. Pero, también cuando se evalúa la acción o efecto de un fármaco a nivel orgánico (organismo entero), éste puede actuar por mecanismos psicológicos (sugestión) lo que es propio de los *placebos*. Al componente psicológico de la acción o efecto de un fármaco activo o no, se lo llama -en general- efecto placebo.

El efecto o respuesta de un fármaco es la apreciación o evaluación de la acción del mismo empleando procedimientos técnicos simples o complejos. En el caso (ejemplo) de la noradrenalina, el efecto hipertensor (consecuencia de su acción simpaticomimética), se evalúa con un manómetro como aumento de la presión arterial. El órgano en el que se produce la acción cuyo efecto se mide se designa: *órgano efector o efector*.

El proceso por el cual se ejerce la acción farmacológica que se evalúa en el órgano efector, se designa *mecanismo de acción*; en este caso, la estimulación de los receptores α -adrenérgicos del músculo liso vascular que al producir una vasoconstricción generalizada (nivel funcional o modo de acción) desencadena el efecto hipertensor.

NIVELES DE ACCIÓN DE FÁRMACOS

De los conceptos anteriormente desarrollados surgen los niveles de acción de los fármacos que se describen a continuación.

Nivel molecular

Comprende el estudio de las interacciones entre las moléculas de las drogas y moléculas identificables de sistemas biológicos: receptores, enzimas, mecanismos de transporte y componentes moleculares del aparato genético, todas ellas *interacciones específicas*. El sitio en que se verifica la interacción, esto es, el sitio de la acción molecular de un fármaco, se designa *biofase*.

También en la biofase se ejercen las acciones de las *drogas inespecíficas* que actúan en altos valores de saturación relativa, induciendo alteraciones en las propiedades fisicoquímicas de las células o tejidos blanco (target, en inglés).

También forman parte de la farmacología molecular las interacciones de los fármacos que no se vinculan con propiedades farmacodinámicas, entre otras, los mecanismos “aceptores” que influyen propiedades farmacocinéticas del fármaco.

Nivel subcelular

Corresponde a las acciones evaluadas en organoides o componentes subcelulares en los que se ubican los receptores involucrados en el nivel molecular: membrana celular, citosol, mitocondrias, microtúbulos, vesículas sinápticas, etc.

FARMACODINAMIA

Nivel celular

Comprende el estudio de la acción del fármaco sobre las células que resultan afectadas por el mismo.

Nivel tisular

Involucra las acciones de las drogas sobre los órganos o tejidos en los que se ejerce la acción del fármaco. En ciertos casos puede definirse la acción a este nivel y no en los niveles inferiores por tratarse de estructuras complejas y disponerse de técnicas limitadas de investigación, como es el caso del sistema nervioso central (SNC) o porque la acción de la que se deriva su utilidad terapéutica sólo puede ejercerse en una estructura celular organizada en tejidos u órganos, como el efecto de las drogas diuréticas.

También debe tenerse en cuenta que mecanismos autoregulatorios a nivel tisular pueden modificar el efecto del fármaco apreciado en los niveles anteriormente descriptos.

Nivel organísmico

Implica el análisis de las acciones en el organismo entero e importa no sólo por su propia relevancia, sino también porque mecanismos homeostáticos, sólo apreciables a este nivel, pueden generar efectos secundarios tanto o más importantes que los primarios: ejemplo de las acciones directas e indirectas de la acetilcolina o el isoproterenol sobre la frecuencia cardíaca.

Nivel sociológico:

Corresponde a la evaluación de las interacciones entre organismos que pueden ser modificadas por la acción de fármacos y viceversa, los factores psicosociales que modifican los efectos de las drogas administradas con propósitos terapéuticos o no. Incluye los efectos ecológicos, como las alteraciones de la flora bacteriana inducidas por los antibióticos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS DROGAS

Cualquiera sea el efecto que una droga produzca sobre el organismo, el mismo resulta siempre de su interacción con ciertos componentes o constituyentes de las células. O, en otras palabras, las moléculas del fármaco deberán ejercer alguna influencia química sobre uno o más de los constituyentes celulares, para producir la respuesta farmacológica. Por lo cual, las moléculas del fármaco deberán aproximarse a las moléculas que constituyen las células, lo suficiente como para alterar el funcionamiento de las mismas. Ese sitio al cual

FARMACODINAMIA

deben ineludiblemente acceder los fármacos para inducir la respuesta farmacológica, se designa *biofase*, esto es, **la fase en la que se ejerce la acción farmacológica o biológica de la droga.**

Si las moléculas de los fármacos accedieran de manera “uniforme” a las moléculas constituyentes de las células, la probabilidad de una interacción particular sería casi nula, ya que las moléculas del fármaco administrado en su dosis habitual, solo cubrirían una mínima parte del total de la superficie celular. Es por ello que la producción del efecto farmacológico requiere que las moléculas de las drogas se “fijen” a ciertos constituyentes de las células y tejidos para producir el efecto.

La acción farmacológica es **la consecuencia de la combinación o interacción inicial fármaco-célula.** Esta, a su vez, desencadenará una serie de eventos o modificaciones físicas, químicas o fisiológicas conocidas como efecto o *efectos farmacológicos*.

El mecanismo a través del cual se desarrolla la acción farmacológica involucra el conocimiento y caracterización del sitio de acción o de combinación primaria fármaco-célula propio de la *afinidad* del compuesto y la serie de eventos que transcurren desde dicha combinación hasta la aparición del efecto, dependiente de la *eficacia intrínseca* de la droga.

DROGAS DE ACCIÓN ESPECÍFICA E INESPECÍFICA

En este sentido, las posibilidades de combinación de las moléculas de fármacos a los tejidos pueden ser considerablemente diferentes y dos grandes grupos o polos de fármacos pueden definirse: por una parte, las *drogas con acción específica* y por la otra, las que actúan primariamente induciendo cambios en las propiedades fisicoquímicas de las células y que se definen como *drogas de acción inespecífica*.

Se analizarán a continuación cuatro criterios que obran como elementos distintivos entre dos tipos de fármacos.

Potencia

La elevada potencia de los agonistas (drogas específicas) es uno de los criterios fundamentales. Utilizando como ejemplo la noradrenalina, la mayoría de sus efectos se producen en concentraciones de 10^{-9} a 10^{-6} M (rango mayor al micromolar). Por su parte, una droga de acción inespecífica como el alcohol (etanol) requiere de concentraciones 10^{-2} a 10^{-1} M (rango mayor que milimolar) para producir sus efectos propios. La diferencia entre las potencias de la noradrenalina y el etanol es de 5 a 6 órdenes de magnitud, requiriendo la droga inespecífica concentraciones de 100.000 a 1.000.000 de veces más altas.

Especificidad biológica

La noradrenalina posee numerosas y diferentes acciones farmacológicas dependiendo de los tejidos en que actúa y de la densidad de receptores (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3) presentes en dichas estructuras y a los que se fija con distintos grados de afinidad.

Carece de acción en otros tejidos que no poseen receptores específicos. Por su parte, el etanol produce a concentraciones equivalentes un efecto inhibitor más o menos similar en todas las células y tejidos y por consiguiente sus acciones farmacológicas, a nivel celular, son relativamente uniformes.

Especificidad química

Para el caso de la noradrenalina, los cambios en la estructura química de la molécula de la droga se traducen en diferencias en la actividad farmacológica y aún pequeños cambios pueden producir drásticas modificaciones del efecto: el isoproterenol es un agonista β -adrenérgico; su derivado clorado, dicloro-isoproterenol es antagonista (bloqueante) sobre dichos receptores. Los estereoisómeros por su parte, tienen muy diferentes potencia y efectividad.

El etanol, por su parte, es similar, en sus acciones farmacológicas, a una gran variedad de compuestos de muy diferente composición molecular, entre otros, a la mayor parte de los anestésicos generales inhalatorios, como el éter, cloroformo, halotano, etc. Las potencias de estos compuestos no se vinculan con sus características químicas sino con propiedades fisicoquímicas, en particular sus solubilidades en lípidos o los coeficientes de partición lípido-agua. El halotano posee un carbono asimétrico, pero los dos enantiómeros no poseen diferencias significativas en su actividad farmacológica.

Tenemos pues, un claro contraste entre dos tipos de drogas, unas en que la forma y distribución de las cargas en la molécula son las determinantes principales de su actividad y aquellas en que la potencia es principalmente dependiente de propiedades físicas.

Existencia de antagonistas específicos:

No hay modo de prevenir o antagonizar de manera específica los efectos del alcohol. La depresión del SNC sólo es prevenida por la coadministración de fármacos que -de por sí- tienen efectos despertadores (cafeína). Lo mismo vale para los anestésicos generales inhalatorios que deben ser eliminados del organismo para que sus efectos desaparezcan.

Para las drogas específicas existen, por el contrario, compuestos que, carentes de por sí de efectos evidentes en los tejidos, son capaces de prevenir o bloquear los efectos de los agonistas. Los bloqueantes α - y β -adrenérgicos para el caso de la noradrenalina son claros ejemplos en este sentido.

FARMACODINAMIA

Hay ejemplos de fármacos o ligandos para los cuales no se han desarrollado aún antagonistas específicos.

Drogas de acciones tanto específicas como inespecíficas

Si bien los cuatro criterios antes analizados permiten una clara distinción entre los dos grupos de fármaco, existen drogas que no “encajan” tan fácilmente en algunos de ellos. Los barbitúricos y otros depresores del SNC, si bien actúan de manera no específica desde un punto de vista puramente biológico tienen un grado de potencia y especificidad que sugiere un modo selectivo o específico de acción, habiéndose definido sitios específicos de fijación en el complejo receptor a los neurotransmisores inhibitorios. También los anestésicos locales poseen un sitio discreto de fijación en el tejido nervioso y aún el etanol, tomado como ejemplo, parece poseer sitios de fijación.

Otros fármacos que actúan selectivamente, no lo hacen sobre receptores en sentido estricto, sino sobre otros componentes propios de las células o tejidos: enzimas, mecanismos de transporte o **componentes** moleculares del aparato genético (molécula del ADN).

MECANISMOS DE ACCIÓN INESPECÍFICA

Se denomina saturación relativa (SR) a la relación existente entre la concentración necesaria para producir un efecto (CE) y la concentración con la que se satura el medio líquido (CS):

$$SR = CE / CS$$

La reactividad química de una sustancia a una concentración dada se expresa como su *actividad termodinámica*, que es proporcional a SR. Es decir, a mayor SR mayor actividad termodinámica. Los efectos de las drogas de acción inespecífica dependen de su actividad termodinámica: a igual actividad termodinámica, igual intensidad de efecto; por lo tanto, a igual SR, igual intensidad de efecto. Por ejemplo, se requieren mayores concentraciones de óxido nítrico que de halotano para producir igual profundidad de anestesia general; sin embargo, como la CS del óxido nítrico es mayor que la del halotano, cuando ambos gases producen igual profundidad de anestesia, sus SR son similares.

Las drogas de acción inespecífica actúan en altos niveles de saturación relativa (SR = 0,01 a 1, o sea, 1% a 100%); los cambios en la estructura química no afectan profundamente sus acciones biológicas y efectos comunes se obtienen con estructuras químicas totalmente diferentes.

Entre los diversos mecanismos de acción inespecífica, los de mayor importancia para la práctica médica son (fig. 3-1):

FARMACODINAMIA

-Efectos extracelulares: adsorción, modificaciones del medio interno.

-Efectos a nivel celular: precipitación de proteínas, modificación de los niveles de radicales libres, alteración reversible de las propiedades físico-químicas de las células.

-Efectos intra o extracelulares: quelación.

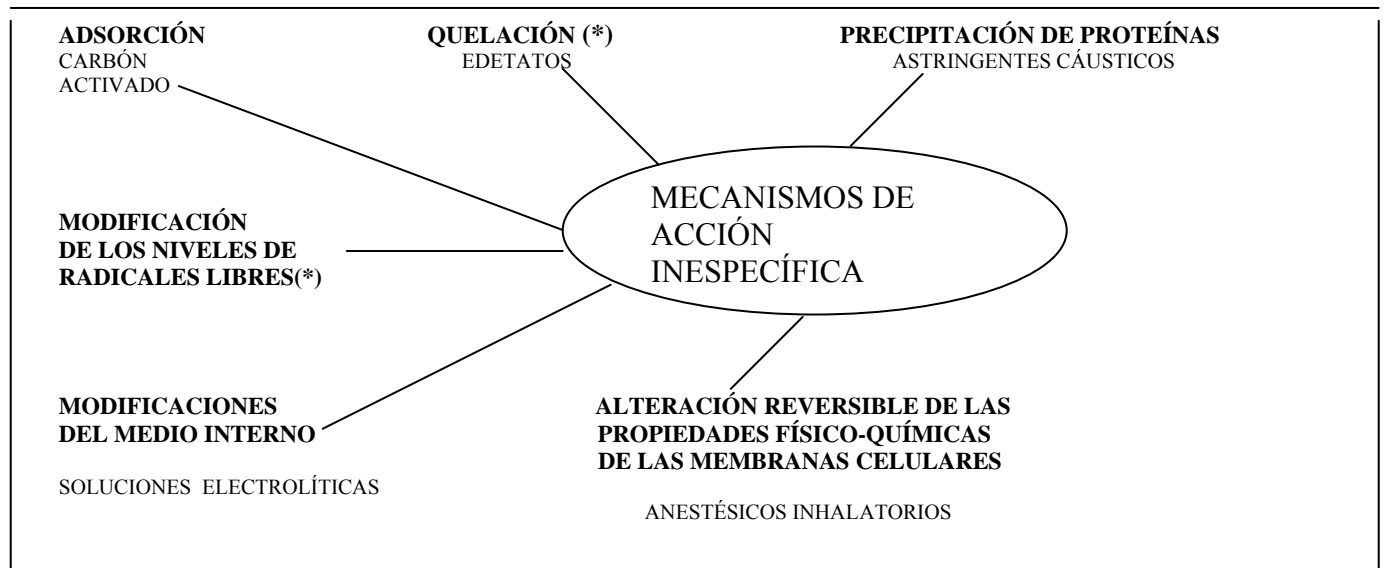


Figura 3-1. Mecanismos de acción inespecífica.

(*) Potencia y especificidad química similares a las de las drogas de acción específica.

Adsorción

Un adsorbente es una sustancia insoluble en cuya superficie se concentran moléculas que se encuentran en solución. La unión del soluto a la superficie es, generalmente, de naturaleza física. Los adsorbentes se utilizan para la hemoperfusión, para adsorber toxinas bacterianas en el intestino, para adsorber tóxicos ingeridos por vía oral (obviamente, antes de que se absorban), etc. El *carbón activado* y el *caolín*, son ejemplos de adsorbentes.

Modificaciones en el medio interno

La administración de sodio, potasio, bicarbonato y otros electrolitos, no producen efectos celulares directos sino que alteran la composición del medio extracelular y esta alteración es la que provoca distintas respuestas celulares. Por ejemplo, si a un paciente en acidosis metabólica se le inyecta bicarbonato de sodio por vía intravenosa, se produce una modificación del medio interno que lleva a un mejor funcionamiento celular y a una mejoría del paciente.

Debe distinguirse este efecto directo sobre el medio interno, del efecto de los diuréticos, que actúan sobre sitios específicos en las células del nefrón y, como consecuencia secundaria a su acción celular, modifican el medio interno.

Precipitación de proteínas

Los astringentes, los cáusticos y varios antisépticos actúan precipitando proteínas de las células. Si la precipitación se acompaña de modificaciones irreversibles de la estructura proteica, se habla de coagulación.

Los *astringentes* son drogas que, administradas por vía bucal (para efecto local en tubo digestivo) o aplicadas sobre la piel o mucosas, precipitan las proteínas más superficiales, creando una capa protectora contra la difusión de tóxicos o irritantes. Son ejemplos de astringentes, los taninos (en desuso), el acetato de aluminio, soluciones diluidas de alcohol.

Los *cáusticos* tienen un efecto más profundo y producen coagulación de las proteínas. Se utilizan en algunos tratamientos dermatológicos y odontológicos; por ejemplo, ácido tricloroacético.

Algunos *antisépticos* (por ejemplo: alcohol al 70%) actúan por precipitación y coagulación de proteínas.

Modificación de las concentraciones de radicales libres

Un radical libre es una molécula a uno de cuyos átomos le falta un electrón para completar el octeto de electrones periféricos. Esta estructura lo hace fuertemente electrofílico, por lo que tiende a sustraer un electrón de otra molécula (oxidación). Son sustancias fuertemente reactivas y, por este motivo, de existencia efímera. La función radical libre se representa como un punto al lado del átomo correspondiente (por ejemplo: R-C• indica que el átomo al que le falta un electrón para completar el octeto, es un carbono).

Cuando por acción de las oxidasas o por otro mecanismo, el O₂ recibe un electrón, se forma el *anión superóxido* (fig. 3-2, A). Como puede observarse en la figura, a uno de los 2 átomos de oxígeno le falta un electrón, por lo que es un radical libre (ver el punto junto al O₂ en la figura); pero, además, tiene 12 protones y 13 electrones, por lo que tiene una carga negativa.

Los aniones superóxido son degradados por la superóxido dismutasa (la más rápida de todas las enzimas conocidas), que los transforma en H₂O₂ y O₂ (fig. 3-2, B). El H₂O₂ puede ser catabolizada por la catalasa a agua y O₂ (fig. 3-2, C), pero si recibe un electrón, se

FARMACODINAMIA

Otros fármacos, protegen a las células de la agresión oxidativa, ya sea aumentando los niveles de glutatión (por ejemplo: acetilcisteína), o disminuyendo directamente los niveles de radicales libres u otros metabolitos oxidantes (por ejemplo: superóxido dismutasa, vitamina C, vitamina E).

Las drogas que aumentan la producción de radicales libres y las que forman uniones covalentes con moléculas orgánicas, tienen características intermedias entre las de acción específica y las de acción inespecífica; todas tienen en común:

-Actúan a concentraciones propias de las drogas de acción específica.

-Tienen especificidad química.

-No es posible el antagonismo específico, ni siquiera cuando los radicales libres (u otros metabolitos oxidantes) se generan durante la biotransformación de los fármacos, pues los sistemas enzimáticos que intervienen tienen escasa especificidad de sustrato.

-Carecen de especificidad biológica en sistemas subcelulares y algunas de ellas (por ejemplo: las bleomicinas) pueden ejercer su efecto incluso en sistemas inorgánicos. Sin embargo, en sistemas vivos estas drogas adquieren especificidad biológica debido a diversas causas ajenas a su mecanismo de acción, como en los siguientes ejemplos:

- Las bleomicinas no necesitan de material vivo para generar radicales libres derivados del O_2 : les es suficiente con la existencia de pequeñas concentraciones de Fe^{++} como dador de electrones. Sin embargo, solamente ejercen sus efectos en células epidermoides y en el intersticio pulmonar, pues casi todas las otras células poseen una alta capacidad de inactivación metabólica de estos fármacos. Además, tienen capacidad de interactuar con el ADN, de modo tal que las cadenas de ADN son las estructuras celulares más dañadas por los radicales libres generados por las bleomicinas.

- Los agentes alquilantes no son generadores de radicales libres, sino que forman uniones covalentes con moléculas del medio en que se encuentran. Tienen en común con los radicales libres, su inespecificidad de acción a nivel molecular y la importancia del glutatión como mecanismo de defensa celular (reacción de la glutatión-S-transferasa, fig.3-2, E): Reaccionan con lípidos, proteínas, ARN y ADN, pero sus efectos citotóxicos parecen estar relacionados solamente con la alquilación del ADN (menos del 10% del total de moléculas alquiladas). El ADN existe en todas las células pero, sin embargo, con las dosis utilizadas en clínica, no todas las células son afectadas. Las diferencias de actividad de glutatión-S-transferasa y de otros mecanismos de defensa celular, así como las diferencias

FARMACODINAMIA

en la capacidad de reparación del ADN dañado, determinan diferencias en la susceptibilidad a estos agentes y la posibilidad de obtener un nivel útil de especificidad biológica, si se utilizan dosificaciones adecuadas. Es interesante señalar que, en este caso, los mecanismos de defensa celular son fenómenos deseables en las células normales e indeseables (resistencia) en las células tumorales.

Alteración reversible de las propiedades físico-químicas de las membranas celulares

El ejemplo más interesante de estas drogas son los anestésicos generales. Moléculas tan disimiles como el óxido nitroso, el éter, el ciclopropano y aún el xenón (un gas inerte) son capaces de producir efectos muy similares en el SNC.

Ferguson, hace más de 70 años, estableció una serie de relaciones entre las propiedades fisicoquímicas y la actividad biológica para series de compuestos con efectos biológicos comunes. De sus desarrollos experimentales y teóricos se derivan dos conceptos que se conocen como *principio de Ferguson*:

- *Concepto farmacodinámico*: estas drogas, al actuar con alta actividad termodinámica (alta saturación relativa), modifican las propiedades fisicoquímicas en las membranas celulares. En éstas, el soporte lipídico oscilaría entre dos estadios o conformaciones físicas: fluido – semicristalino. Los anestésicos generales, al desviar el equilibrio hacia conformaciones de mayor densidad (estado semicristalino) traerían como consecuencias:

- Dificultar el desplazamiento horizontal de proteínas móviles (receptoras o efectoras).
- Alterar el soporte lipídico anular que sustenta las proteínas integrales de membrana.

En ambos casos, se alteraría profundamente el desarrollo de procesos biológicos propios de la membrana, como la apertura o cierre de canales iónicos, la activación de enzimas de membrana involucradas en mecanismos efectoras, etc.

- *Concepto farmacocinético*: establece que las drogas que actúan con alta saturación relativa (S_R), se distribuyen de manera tal que, en estado estacionario (steady state), sus S_R son iguales en los distintos medios que atraviesa el fármaco, aunque sus concentraciones absolutas sean diferentes. Por ejemplo: el éter tiene concentraciones absolutas diferentes en la máscara, en el alvéolo, en el suero y en el SNC, pero sus S_R son iguales en las 4 fases.

Estos mismos conceptos pueden extenderse a otras drogas de acción inespecífica, como las que precipitan proteínas y los adsorbentes.

Quelación

La quelación consiste en la formación de un complejo entre una molécula orgánica y un metal, mediante uniones covalentes coordinadas (por ejemplo: grupo hemo). Los *quelantes* son fármacos que, al complejar metales, modifican funciones celulares.

Algunos quelantes actúan a nivel extracelular ayudando a eliminar metales pesados tóxicos para el organismo (por ejemplo. El edetato cálcico para el plomo, la desferrioxamina para el hierro* y el aluminio, etc.) Si mediante técnicas especiales se introduce una de estas sustancias en las células (por ejemplo: desferrioxamina incluida en glóbulos rojos hemolizados y luego reconstituidos), pueden ejercer su efecto a nivel intracelular.

Otros quelantes actúan a nivel intracelular. Por ejemplo, el disulfiram y el dietiltiocarbamato, son quelantes del Cu^+ y del Zn^{++} ; inhiben a todas las enzimas que utilizan a estos cationes como cofactor (por ejemplo: aldehído deshidrogenasa, dopamina- β -hidroxilasa, etc.).

Al igual que las drogas que generan radicales libres, tienen características de potencia y especificidad química similares a las de las drogas de acción específica, pero carecen de especificidad biológica y un antagonismo específico.

DROGAS DE ACCIÓN ESPECÍFICA

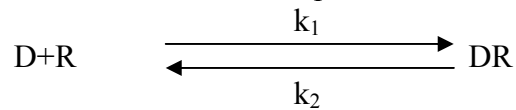
En este caso, el mecanismo de la acción farmacológica es mediado a través de una interacción con elementos celulares específicos, denominados *receptores*. En un sentido general, **los receptores son elementos macromoleculares con los cuales interactúan las drogas para producir sus efectos biológicos característicos.** Una vez que las drogas alcanzan, a través de procesos farmacocinéticos el sitio de acción o biofase se unen específicamente a los receptores celulares de reconocimiento, propiedad que es patrimonio de su *afinidad* y a partir de su ligadura, promueven una serie de modificaciones encadenadas, que representan un quantum de activación celular, dependiente de su *eficacia o actividad intrínseca*. La activación de los receptores y de los elementos celulares con los que se vinculan, generan efectos celulares muy disímiles que son propios de las funciones de cada elemento celular: **los fármacos no crean nuevas funciones, simplemente activan o inhiben las funciones propias de las células y, en consecuencia, de las estructuras celulares organizadas (tejidos, órganos, sistemas).**

Teorías que interpretan los mecanismos de acción de las drogas

Teoría de la ocupación de los receptores

Clark (1885-1941) aplicó al estudio cuantitativo de la interacción droga-receptor y su manifestación mensurable, el efecto farmacológico, la ley de acción de masas, fundando la llamada teoría de la ocupación de los receptores. En ella, la combinación de la droga con su receptor y su consecuencia, el efecto biológico, son analizados en base al modelo de cinética enzimática desarrollado por Michaelis-Menten, de manera parecida a la unión de un sustrato con la enzima para producir un producto. Así, para el caso de la interacción droga-receptor, la magnitud de la respuesta biológica se considera directamente proporcional al porcentaje de los receptores ocupados por las moléculas de la droga, con un máximo equivalente a la ocupación total (saturación) de los sitios receptores (esto último se reconsideró posteriormente al postularse la reserva de receptores).

Así, si una droga D se combina con un receptor R:

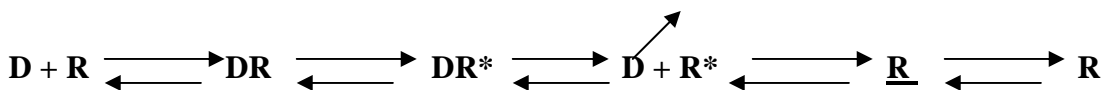


donde k_1 indica la constante de velocidad de asociación del complejo droga-receptor y k_2 , la constante de velocidad de disociación del mismo.

La magnitud de la respuesta biológica o efecto (ED) de la droga agonista será proporcional a la concentración de complejos droga-receptor (DR):

$$ED = k_3 [DR]$$

Como vemos, el efecto de la droga depende de [DR], esto es la cantidad de droga que se fija al receptor (en relación con la afinidad química de la misma) y de k_3 , que es una constante de proporcionalidad que vincula el efecto a la concentración de complejos droga-receptor y se llama *actividad intrínseca o eficacia intrínseca*. Se considera a esta forma de unión droga-receptor, que es capaz de generar un efecto, forma activada del receptor (DR*). De ella, en una etapa ulterior, se despega la droga, pudiendo quedar el receptor activado por un tiempo (R*), para luego, a través de un estado no-receptivo o de regeneración (R), dar paso a la forma receptiva inicial que permitió la combinación o fijación de la droga (R). De todo esto se puede concluir en un modelo de ocupación-activación, condensado en la siguiente ecuación:



FARMACODINAMIA

Los estados DR* y R* contribuyen al estímulo inducido en la estructura celular correspondiente que inicia los eventos necesarios para la aparición del efecto. El estado de regeneración (R), implica la posibilidad de *taquifilaxia*, un estado de desensibilización específica por administración repetida de un fármaco a intervalos cortos. También se vincula al borramiento (fading) de la respuesta biológica, esto es, a la disminución de la misma luego de un tiempo variable según los casos, de combinación de la droga agonista con el receptor.

En estado de equilibrio:

$$\frac{[R] \cdot [D]}{[RD]} = \frac{k_2}{k_1} = k_d$$

siendo k_d la constante de disociación en equilibrio del complejo droga-receptor. A través de ella se cuantifica la afinidad de una droga por su receptor, de la que depende la potencia del fármaco. Si se considera que una droga posee mayor *afinidad* cuanto más baja es su constante de disociación, definimos la afinidad como **la inversa de la constante de disociación en equilibrio del complejo droga-receptor:**

$$\text{Afinidad química} = 1 / k_d = k_1 / k_2$$

Los conceptos antes expuestos resultan de los trabajos fundamentales de Ariëns (1954) y Stephenson (1956) quienes, modificando la teoría de la ocupación de los receptores postulada por Clark (1933), establecen que no es sólo la afinidad de la droga por el receptor la determinante del efecto biológico, sino que éste depende también de la actividad intrínseca (o eficacia). A partir de ellos, se visualiza la acción de la droga sobre la célula como resultante de un fenómeno en dos etapas:

- 1) Unión de la droga con el receptor.
- 2) Producción del efecto.

La idea de Ariëns-Stephenson describe, pues, la propiedad del complejo droga-receptor de producir un efecto biológico. Tanto agonistas como antagonistas tienen gran afinidad por el receptor y, por ende, forman complejos con el mismo. Pero sólo los agonistas dan origen a un estímulo o respuesta biológica, pues poseen actividad intrínseca. Los agonistas parciales, al poseer menor actividad intrínseca que los agonistas completos, generan respuestas biológicas de menor magnitud. Así, en las curvas dosis-respuesta, las correspondientes a drogas de idéntica actividad intrínseca (agonistas completos) tienen similares formas, tanto en la pendiente como en la altura máxima que alcanzan con las concentraciones mayores.

FARMACODINAMIA

Sus distintas potencias (diferentes afinidades por el receptor) hacen que se ubiquen en distinta posición en la escala de las dosis (fig. 3-7). En el caso de los agonistas parciales, al poseer menor actividad intrínseca que los agonistas completos, las curvas dosis-respuesta muestra diferencias en la altura máxima alcanzada con concentraciones saturantes.

Si bien la teoría de ocupación de los receptores (Clark) con las modificaciones introducidas por Ariëns y Stephenson interpretan de manera adecuada la mayor parte de los fenómenos vinculados a la interacción droga-receptor, no alcanzan a explicar todos los casos. Entre ellos podemos mencionar: la desensibilización por exposición a altas dosis del agonista, la gradual desaparición (borramiento o “fading”) de la respuesta luego de una exposición prolongada a las drogas y ciertos casos de irreversibilidad transitoria en la acción de antagonistas competitivos (anormalidad atropínica).

Es por ello que se han postulado interpretaciones más modernas en la interacción droga-receptor. Es de destacar que muchas de estas son compatibles entre sí, llevando de esta manera a concebir el fenómeno en estudio, como la resultante de interacciones de diverso tipo entre las drogas y las moléculas receptoras incluidas en el medio fisicoquímico especial de las membranas celulares o en el citoplasma. Pasaremos revista a estas distintas teorías, de manera resumida.

Teoría de las velocidades relativas de asociación-disociación (rate theory, Patton)

Trata de explicar la efectividad de una droga para inducir una respuesta biológica como una consecuencia del número de encuentros o interacciones de la droga con el receptor en la unidad de tiempo y por consiguiente, de las velocidades relativas de asociación y disociación entre droga y receptor. Así, se explica la acción de los agonistas como drogas con alto grado de asociación y disociación. Los antagonistas, por su parte se disocian lentamente pero se asocian rápido. Esta teoría, sin embargo, deja sin explicación el efecto de muchos agonistas que se fijan fuertemente y la mayor parte de los resultados obtenidos en los estudios de aislamiento y caracterización de receptores, que se describen más adelante. Explica, en cambio, por qué algunos antagonistas (por ejemplo: propranolol) tienen una duración de efecto no explicable por sus propiedades farmacocinéticas.

Teoría de los cambios conformacionales inducidos (induced-fit theory)

No es incompatible con la de ocupación de los receptores y se basa en estudios físicos y químicos de cinética enzimática, particularmente en el estudio de las estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias de las enzimas, estudiadas con procedimientos biofísicos (análisis de difracción de rayos X) y la naturaleza de sus sitios activos. Estos no

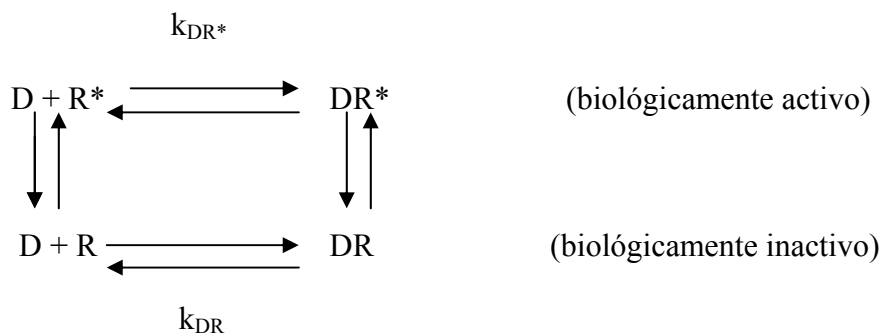
necesariamente deben ser complementarios de los sitios de fijación de las drogas o substratos, ya que estos últimos, son capaces de inducir cambios conformacionales en las enzimas o moléculas receptoras que llevan a la complementariedad y - en el caso de las enzimas - resultan a su vez, en una orientación activa de los grupos catalíticos. Como consecuencia, cambia la forma y tamaño, esto es el volumen, tanto de la enzima como del substrato y estos cambios en el sitio activo inducen alteraciones en otros lugares de la molécula enzimática o receptora, los sitios alostéricos (que operan como sitios regulatorios de enzimas con mecanismos de retroalimentación). Cuando la droga y el receptor se disocian, retornan a las conformaciones anteriores.

Esta teoría se adecua a muchas de las interpretaciones modernas de los mecanismos de interacción droga-receptor.

Teoría del receptor en dos estados

Una etapa nueva se inicia, en la evolución del concepto de receptor, con el postulado de Changeux y Karlin (1967), quienes postulan una teoría del receptor en dos estado, basada en los modelos teóricos de Monod, en el que coexisten, aún en ausencia de un fármaco, un equilibrio entre receptores en dos estado: activo (R*) e inactivo (R).

En su modelo más simple, los receptores en estado conformacional R* (activo) muestran gran afinidad en su sitio de fijación por los agonistas y los que se encuentran en estado inactivo (R) muestran un sitio de gran afinidad sólo por los antagonistas competitivos:



La eficacia o actividad intrínseca de una droga depende del cociente k_{DR^*} / k_{DR} . Dado que los agonistas prefieren la conformación activa del receptor (R*) el cociente para los mismos será alto y desvían el equilibrio hacia DR* (R* <---- R). Por el contrario, los antagonistas competitivos, al preferir la conformación R del receptor, desvían el equilibrio hacia DR (R*---->R). Se comprende que los agonistas y los antagonistas competitivos actúan en diferentes sitios de fijación, a pesar de que una sola población de receptores exista. Los agonistas parciales, con una estructura química intermedia entre agonistas y antagonistas puros, tienen afinidad por ambos sitios de **fijación**, por lo cual, aún en concen-

traciones saturantes (máximas) sólo una parte de la población de receptores se encuentra en estado activo y por ende, la respuesta no es máxima.

Esta interacción entre dos formas del receptor, permite explicar los fenómenos de *cooperatividad* cuando se aumenta la concentración de la droga (obteniéndose curvas sigmoideas, fig. 3-5). Así, la conformación inactiva del receptor (R) puede fijar droga y, siendo una subunidad de R*, influir sobre la fijación de la droga (D) a la forma activa (R*) del receptor.

El cambio de una conformación a otra del receptor (y por consecuencia, las constantes de afinidad por agonistas y antagonistas) depende del medio en el cual se encuentra el receptor, la composición iónica, la polimerización o depolimerización de las subunidades del receptor, su fosforilación, etc. Asimismo, para el caso de los receptores de membrana, el estado fisicoquímico de la membrana lipídica en las vecindades de la proteína receptora es fundamental en la determinación de la conformación preponderante en un momento determinado. Es justamente por cambios en el medio ambiente circundante al receptor que en los procedimientos de aislamiento y purificación de receptores, el equilibrio queda congelado entre los estados R y R* y se manifiesta como dos poblaciones separadas del receptor. En este caso, los agonistas sólo desplazan a otros agonistas en su fijación al receptor, pero no a los antagonistas, y viceversa, dentro de los rangos “fisiológicos” de concentración.

Modelo del receptor móvil

En base a los modelos de membrana de Singer, quien postula la existencia de proteínas móviles –teoría del mosaico fluido – flotando sobre el soporte lipídico de la membrana y con sus grupos polares (hidrofilicos) y no polares (hidrofóbicos) en una determinada orientación, se ha postulado un modelo de receptor móvil. Así, los agonistas son compuestos altamente polares en relación con la relativa hidrofobicidad de los antagonistas. Esto indica la presencia de sitios de fijación polares en el receptor activado (R*) e hidrofóbicos (no polares) en el estado inactivo (R). En el estado más hidrofóbico (R), las moléculas del receptor tienden a permanecer solitarias en el mosaico lipídico, mientras que en el estado polar (receptor activo), conformación que es aumentada por agonistas, tienden a agregarse o unirse con otras proteínas o moléculas polares. De esto y por agregación de moléculas de las subunidades receptoras, pueden resultar la formación de poros con paredes polares, que permiten la migración iónica (receptores con canales iónicos intrínsecos). Otras veces, las moléculas proteicas del receptor tienden a unirse con moléculas enzimáticas (por ejemplo, adenilatociclasa) con formación de segundos mensajeros, o bien con otras proteínas funcionales que intervienen en el mecanismo efector (receptores metabotrópicos): Este concepto de agregación-segregación que vincula el mecanismo receptor al mecanismo efector (producción del efecto biológico) es, pues, una lógica consecuencia de la teoría del receptor móvil.

Fenómenos de cooperatividad

Otros fenómenos complejos, como la formación de tetrámeros a partir de unidades oligoméricas, tienden a explicar la cooperatividad en las reacciones de los receptores a ligandos (drogas, transmisores u hormonas). *Cooperatividad* es el fenómeno por el cual la fijación del ligando en un sitio modifica positiva (aumenta) o negativamente (disminuye) la fijación del ligando en otros sitios de la molécula receptora. La idea deriva también de la hipótesis original de Monod y col. (1965) para explicar las propiedades alostéricas de ciertas enzimas y es actualmente ampliamente utilizada en todos los intentos de explicación del mecanismo de acción de las drogas, incluyendo los problemas de actividad intrínseca, desensibilización, receptores de reserva (spare receptors), etc.

CURVAS DOSIS-RESPUESTA

El *efecto farmacológico* o respuesta biológica consecutiva a la interacción droga-receptor es susceptible de medición o cuantificación. Las respuestas son por lo general *graduales*, esto es, existe una relación sistemática y continua entre la dosis aplicada y la magnitud o intensidad del efecto que dicha dosis produce. Las mediciones de las respuestas pueden efectuarse por diversos medios, siendo el más clásico el experimento de órgano aislado (fig. 3-3).

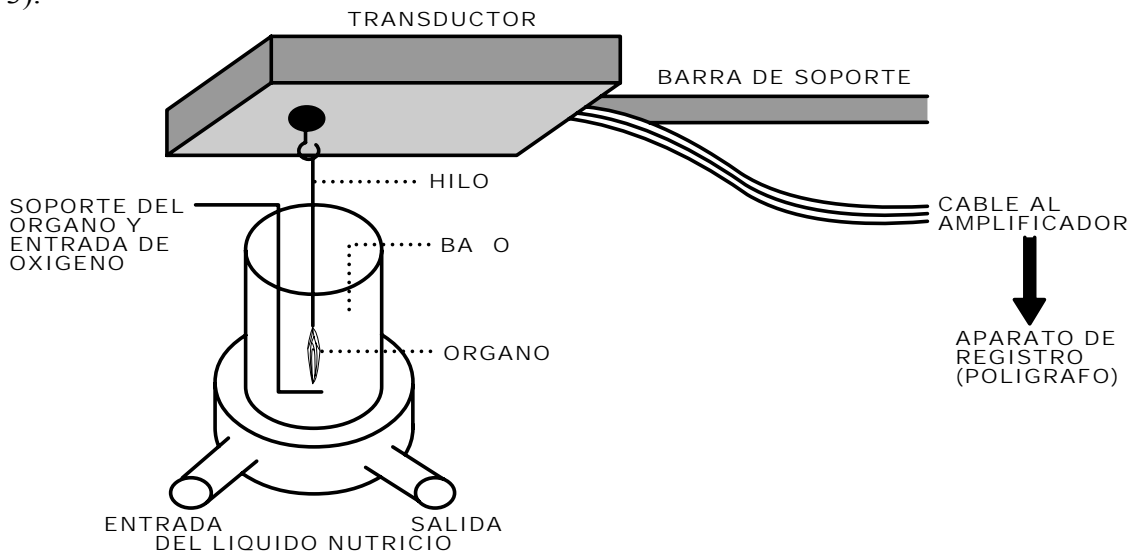


Figura 3-3. Esquema de un experimento de órgano aislado.

El recipiente conteniendo el órgano aislado se encuentra rodeado de agua a 37 °C. Los fármacos se agregan por la boca superior del recipiente o, menos frecuentemente, al líquido del baño.

Se obtiene un registro (fig. 3-4, A) y luego se representa la respuesta en función de la concentración, o dosis aplicada, obteniéndose las denominadas *curvas dosis-respuesta* o *curvas concentración-efecto* (CDR). Estas adoptan la forma de una hipérbola (isoterma de adsorción de Langmuir) en un gráfico con ambas escalas lineales (fig. 3-4, B) y una forma sigmoidea cuando en la abscisa se representan los logaritmos de las dosis (gráfico semilogarítmico, fig. 3-4, B).

Es costumbre representar la escala de los efectos (ordenadas) como porcentaje del efecto máximo obtenible en el sistema experimental. Del estudio y análisis cuidadoso de la CDR (fig. 3-5), se derivan diversos parámetros farmacodinámicos. Se describirán primero los datos matemáticos que pueden obtenerse de la curva y, luego, los parámetros farmacodinámicos que de ellos derivan.

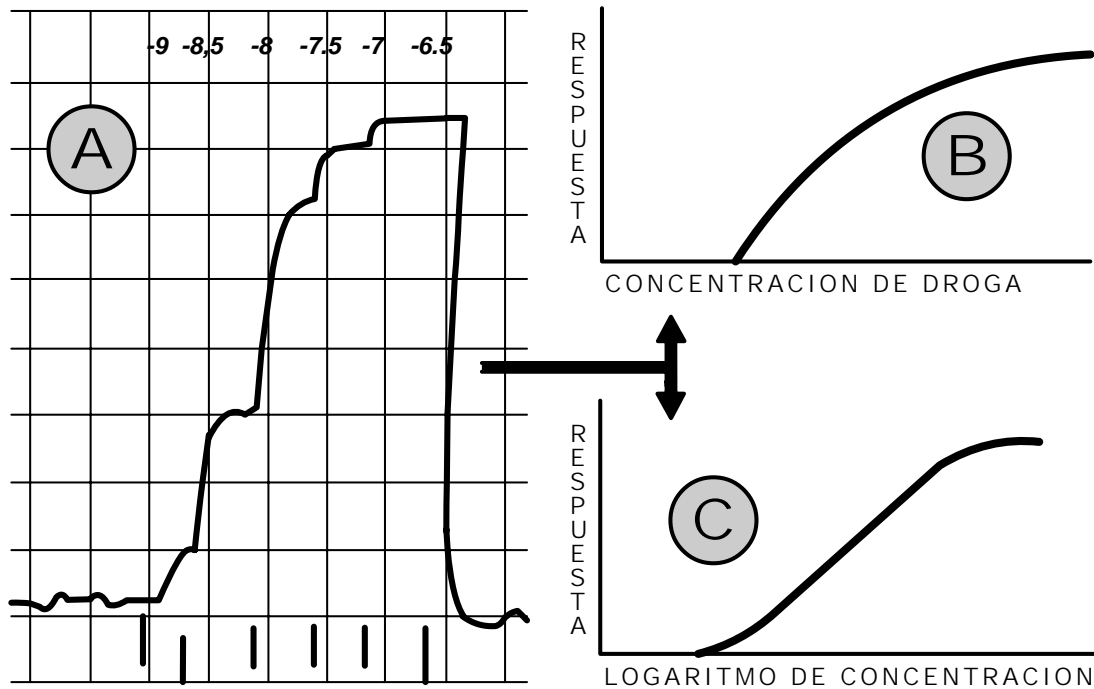


Figura 3-4. Registro de un experimento dosis respuesta (A) y su graficación utilizando en abscisas una escala aritmética (B) o una escala logarítmica (C).

Datos matemáticos que se obtienen de una CDR

$-CE_{50}$. Es el símbolo de concentración efectiva 50 y se define como la concentración de droga con la que se obtuvo una respuesta igual al 50 % de la máxima (fig. 3-5). Si en lugar de concentraciones, se utilizan dosis (experimentos in vivo), se habla de DE_{50} (dosis efectiva 50).

FARMACODINAMIA

$-pCE_{50}$ (antes se denominaba pD_2). Es el logaritmo decimal de la inversa de la CE_{50} expresada en mol / L = M (molar). Su expresión matemática es:

$$pCE_{50} = \log (1 / CE_{50}) = - \log CE_{50}$$

Si en lugar de CE_{50} se toma CE_{20} , CE_{80} , etc., los logaritmos decimales de sus inversas se denominan, genéricamente, pCE_x (fig. 3-5, escala inferior de las abscisas). Es importante señalar que no es correcto calcular pCE_{50} a partir de una DE_{50} de una concentración no molar de la droga.

-*Altura máxima* (efecto máximo).

-*Pendiente*. Es una medida de la inclinación de la parte aproximadamente recta de la curva sigmoidea (fig. 3-6, A). Si se denomina E_{20} al efecto de la CE_{20} y E_{80} al efecto de la CE_{80} , se calcula la pendiente (b) aplicando la siguiente ecuación:

$$b = \frac{E_{80} - E_{20}}{\log CE_{80} - \log CE_{20}}$$

Las unidades de b dependen de la forma en que se exprese el efecto. Si éste se expresa como porcentaje del efecto máximo, b carece de unidades.

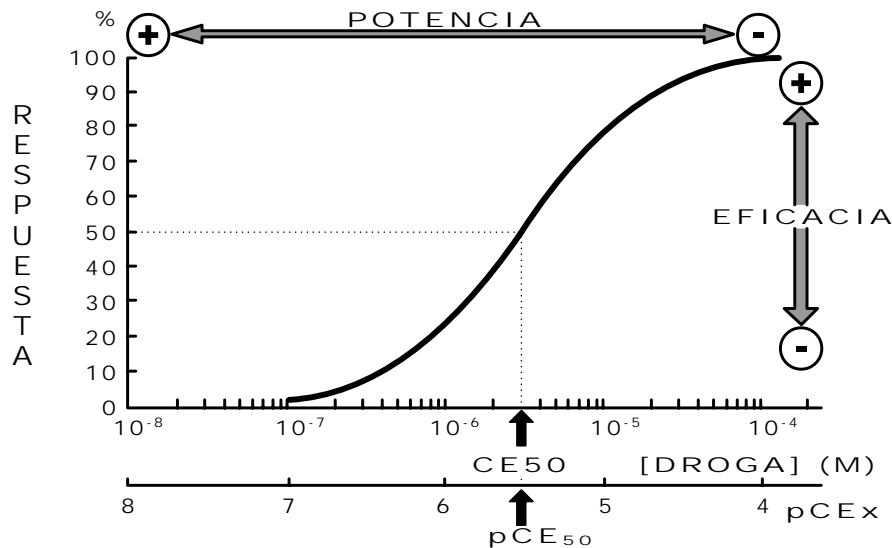


Figura 3-5. Curva concentración respuesta. Las ordenadas indican porcentaje de la respuesta máxima. Obsérvese la correspondencia entre las escalas de las concentraciones (aumenta de izquierda a derecha) y la de pCE_{50} (aumenta de derecha a izquierda).

Parámetros farmacodinámicos que se deducen de una CDR

Potencia

La potencia se puede medir mediante la CE_{50} o mediante la pCE_{50} . Se elige la CE_{50} y no otra concentración, pues la curva sigmoidea es, aproximadamente, recta entre CE_{20} y CE_{80} y la mitad de una recta es la zona de menor error estadístico.

Dado que, cuanto mayor es la potencia, tanto menor es la CE_{50} , a mayor potencia corresponde una mayor pCE_{50} . Es decir,

la potencia es inversamente proporcional a la CE_{50} y directamente proporcional a la pCE_{50} .

La potencia depende de 2 tipos de variables:

-*Afinidad aparente*. Cuanto mayor sea la afinidad de una droga por su receptor, tanto mayor será la potencia.

- ¿Por qué se emplea el término aparente?:

Si se observan las ecuaciones descritas previamente, para que k_d y $[RD]$ se mantengan constantes, si disminuye $[R]$ debe aumentar $[D]$. En otros términos, para alcanzar igual concentración de complejo droga receptor y, por ende, igual efecto, debe aumentarse la concentración de droga si disminuye la concentración de receptores. Por lo tanto,

la potencia de una droga disminuye, si disminuye la concentración de receptores (down regulation).

Variables farmacocinéticas. Estas variables determinan la concentración de la droga en biofase y, por lo tanto, influenciarán su potencia:

- Si dos drogas tienen idéntica K_d , pero son eliminadas del sistema a diferente velocidad, la droga que se elimina más rápido será menos potente. Este hecho puede observarse tanto in vivo como in vitro, pues los sistemas in vitro pueden contener enzimas inactivadoras de drogas.
- Si dos drogas tienen idéntica potencia in vitro, pueden presentar diferente potencia in vivo, debido a diferencias farmacocinéticas.
- Una droga (A) puede ser más potente que otra droga (B) in vitro, pero B puede ser la más potente in vivo, debido a la influencia de las variables farmacocinéticas.

Si se efectúan varios experimentos, es excepcional que las CE_{50} sean iguales en 2 ó más de ellos. Por este motivo, los resultados se indican con una media y una medida de la variabilidad que se representa con una línea horizontal en un gráfico dosis-respuesta (fig.3-6, B).

FARMACODINAMIA

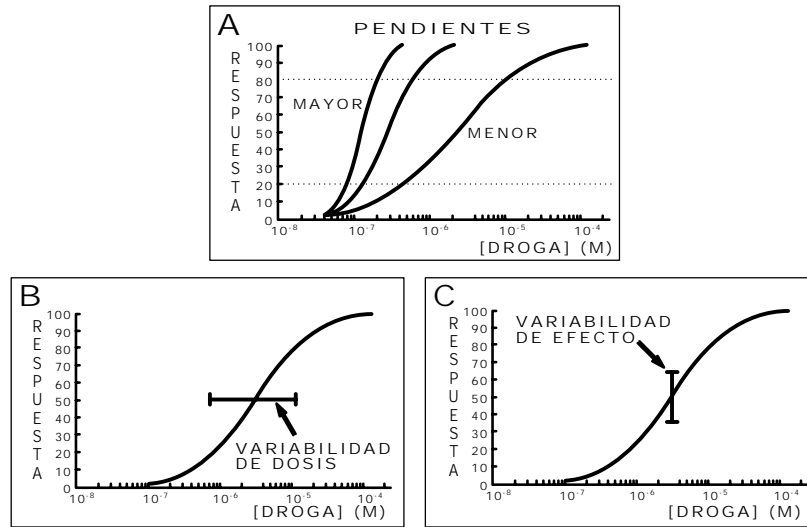


Figura 3-6. Pendientes, variabilidad de dosis y variabilidad de efecto

-Eficacia o actividad intrínseca.

La altura máxima alcanzada por la curva, corresponde a la máxima respuesta biológica obtenible con cada droga, y guarda relación con la *eficacia intrínseca o actividad intrínseca* (α) de la misma:

$$\alpha = \frac{\text{Máximo efecto obtenible con la droga}}{\text{Máximo efecto obtenible en el sistema}}$$

Se considera efecto máximo al obtenido con la droga en concentraciones saturantes del receptor. En base a α , las drogas pueden clasificarse como:

- Agonista, si $\alpha = 1$
- Agonista parcial, si $0 < \alpha < 1$
- Antagonistas, si $\alpha = 0$

Como es obvio, con un antagonista no se obtiene respuesta en un órgano aislado (ver más adelante).

También para los efectos existe variabilidad, la que se representa mediante una línea vertical (fig. 3-6, C).

Interpretación farmacodinámica de la pendiente

Las pendientes no tienen una interpretación tan clara como la CE_{50} o la altura máxima. Están relacionadas con la cinética de la interacción droga-receptor y de cada uno de los

procesos celulares que esa interacción desencadena. Puede decirse que:

- Las curvas de drogas que actúan por mecanismos idénticos (o sea, que activan de la misma manera los mismos receptores) dan segmentos lineales paralelos (pendientes iguales) en sus respectivas CDR y se pueden medir las relaciones de potencia entre ellas, como los cocientes de sus respectivas CE_{50} .
- Pendientes iguales no aseguran iguales mecanismos de acción. Drogas de diferente mecanismo de acción, pueden dar pendientes iguales simplemente por azar.
- La falta de paralelismo entre las pendientes de las CDR, es un fuerte indicio de que las drogas actúan por mecanismos diferentes (activan distintos receptores o a los mismos receptores, pero de manera distinta).

Gráfico de Lineweaver-Burk

Este gráfico, utilizado inicialmente para análisis de cinética enzimática, resulta muy útil cuando, en un experimento dosis-respuesta, no es posible llegar al efecto máximo debido a toxicidad del agonista. En este gráfico (fig. 3-7, A) se representa la inversa del efecto ($1/E$) en función de la inversa de la concentración ($1/C$). El punto en el que la recta cruza la ordenada corresponde a $1/E_{máx}$, mientras que el punto en el que cruza la abscisa corresponde a $-1/CE_{50}$ (fig. 3-7, A). Si dos drogas tienen igual CE_{50} (control y droga X, fig. 3-7, B), la de menor actividad intrínseca (X) cruza la ordenada en un punto más alto (fig. 3-7, B). Si dos drogas tienen igual $E_{máx}$ (control y Z, fig. 3-7, B), la de menor CE_{50} (Z) cruza la abscisa más a la izquierda (fig. 3-7, B).

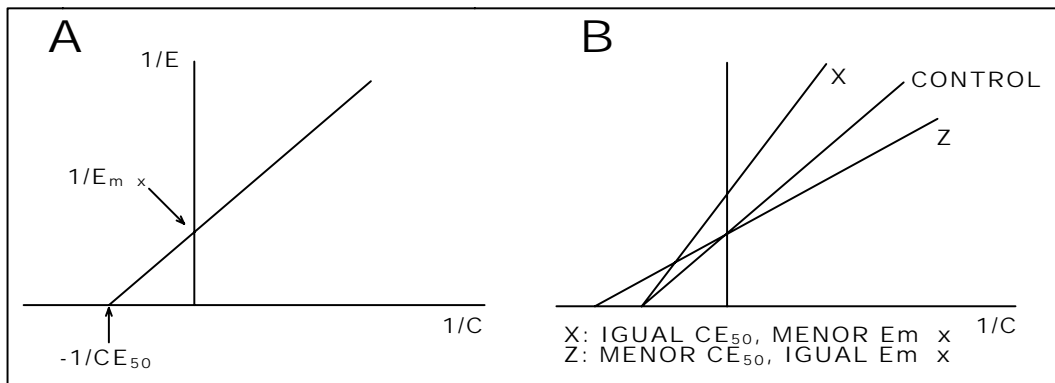


Figura 3-7. Gráfico de Lineweaver-Burk.

INTERACCIÓN DE DROGAS A NIVEL DEL RECEPTOR

Dos (o más) drogas pueden interactuar simultáneamente a diversos niveles:

- en la *fase farmacéutica* o exposición a la droga, determinante de la concentración de la misma en el sitio de absorción.
- en la *fase farmacocinética*, que abarca los procesos de absorción, transporte y distribución, conversión metabólica, excreción, etc., que determinan la concentración del agente activo en el sitio de acción o biofase.
- en la *fase farmacodinámica* que corresponde a la interacción entre el agente activo y sus sitios moleculares de acción hasta alcanzar el efecto final.

A continuación se hará referencia a los efectos combinados de drogas en esta última fase, esto es, en el sitio de acción de las mismas.

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Se estudiarán a continuación los diversos casos que pueden presentarse en los efectos combinados de drogas. Se considerará una droga A, agonista, con actividad intrínseca α y una droga B cuya actividad intrínseca se indicará como:

- α' , si actúa sobre el mismo receptor que A.
- β' , si actúa sobre un receptor diferente.

CASO 1: *A y B son agonistas del mismo receptor y poseen iguales actividades intrínsecas ($\alpha = \alpha' = 1$).*

En este caso, se obtienen efectos aditivos, por lo cual se habla de aditividad, sinergismo de suma o suma de efectos.

Se observa que en presencia de una dosis fija del agonista B, la CDR al agonista A se inicia en un sitio más alto (correspondiente al efecto propio de la dosis del agonista B), alcanzándose iguales efectos máximos. Es importante recalcar este concepto:

El efecto máximo obtenido con las 2 drogas juntas, NO SUPERA al efecto máximo obtenible con una droga solamente.

La asociación de dos drogas de este tipo en un paciente, solamente tiene sentido si sus efectos adversos son diferentes y ello ocurre excepcionalmente.

CASO 2: La droga B se une reversiblemente al receptor pero carece de actividad intrínseca ($\alpha = 1$; $\alpha' = 0$)

Este es el caso del antagonismo competitivo. La teoría predice que la CDR a la droga A (agonista completo) en presencia de una dosis fija de B (antagonista competitivo) se desplaza a la derecha, en paralelo y alcanza el mismo máximo (fig. 3-8, A).

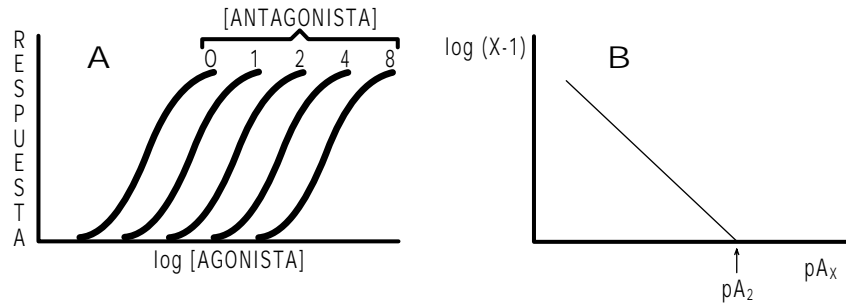


Figura 3-8. Gráficos para el estudio de antagonismo competitivo.

- (A) Curvas dosis-respuesta a un agonista completo en presencia de dosis fijas (y creciente según los trazados) de un antagonista competitivo.
- (B) Gráfico de Schild.

El antagonista, siendo inactivo por sí mismo, no puede ser estudiado sino en combinación con un agonista específico. Dado que la interacción agonista-antagonista por el receptor responde a la ley de acción de masas, las drogas compiten por el mismo receptor y se desplazan mutuamente dependiendo de sus concentraciones relativas en la biofase. Esto explica que la CDR al agonista se inicie desplazada a la derecha ya que en bajas concentraciones del agonista predomina la ocupación de los receptores por el antagonista y alcanza el mismo máximo que en ausencia del antagonista competitivo, ya que las altas concentraciones del agonista desplazan a las moléculas del antagonista de su fijación al receptor. Por consiguiente, se dan los fenómenos de: especificidad (ambos compiten por el mismo receptor), reversibilidad (se desplazan mutuamente) y saturabilidad (se conserva el efecto máximo a altas dosis del agonista).

En última instancia el antagonista competitivo modifica la afinidad aparente del agonista por el receptor, ya que compite con él por los sitios de fijación; como consecuencia, la droga biológicamente activa funciona como si fuera un agonista de menor potencia.

Un parámetro similar al valor pCE_{50} (usado para medir potencia de agonistas) fue introducido por Schild para los antagonistas competitivos y se denomina pA_2 :

Si se llama $[B]_x$ a una concentración de antagonista (B) que determina un aumento de X veces en la CE_{50} , puede definirse:

$$pA_x = \log (1 / [B]_x) = -\log [B]_x$$

Si la CE_{50} se duplica, $X = 2$, por lo que:

$$pA_2 = \log (1 / [B]_2) = -\log [B]_2$$

Si se representa gráficamente el $\log (X-1)$ en función del pA_x (gráfico de Schild, fig. 3-8, B), se obtiene una recta de pendiente -1 sólo si el antagonismo es competitivo. La intersección de la recta experimental con el eje de las abscisas corresponde al pA_2 .

Además, si el antagonismo es competitivo, para cualquier pA_x se comprueba que:

$$pA_2 - pA_x = \log (X-1)$$

En cuanto a la relación estructura química-actividad farmacológica, los antagonistas competitivos poseen similitudes estructurales con los agonistas, siendo por lo general moléculas más grandes y que ocupan, además de los mismo sitios del receptor que el agonista, zonas adyacentes, frecuentemente, hidrofóbicas. De esta manera, impiden que el agonista pueda desarrollar sus efectos.

Merecen destacarse dos aspectos de los efectos in vivo de los antagonistas competitivos:

- A pesar de carecer de eficacia intrínseca, cuando se administran in vivo producen efectos aunque no se administre un agonista. Ello es debido a que en el organismo existen *agonistas* (ligandos) *endógenos* (hormonas, neurotransmisores, autacoides, citoquinas) y la intensidad del efecto bloqueante depende de la intensidad del efecto del agonista endógeno. Por ejemplo, durante el ejercicio existe un alto tono simpático en el miocardio y el tratamiento con propranolol produce una marcada disminución de la frecuencia cardíaca; en reposo, en cambio, como el tono simpático es bajo, el efecto del propranolol sobre la frecuencia cardíaca es escaso o nulo. En resumen:

Un antagonista competitivo solamente produce efectos in vivo si un agonista endógeno está estimulando sus mismos receptores.

- Un antagonista competitivo puede separarse del receptor más lentamente de lo que se elimina del organismo. Esto explica que sus efectos tengan una duración mucho mayor de lo esperable de acuerdo a su farmacocinética (por ejemplo: propranolol, atropina).

CASO 3: La droga B se une irreversiblemente al receptor y carece de actividad intrínseca ($\alpha = 1$; $\alpha' = 0$)

Las drogas A y B tienen una interacción competitiva, pero las moléculas de B que se fijan al receptor lo hacen por unión covalente, produciendo un *antagonismo irreversible*. Se lo

denomina, también, *antagonismo competitivo irreversible* y es el caso más simple de un conjunto de drogas denominadas *antagonistas no competitivos*. Además, es el único tipo de antagonismo no competitivo para el cuál existe un ejemplo práctico concreto y no objetable.

En este caso no se cumple la ley de acción de las masas una vez unido el antagonista, ya que no hay posibilidad de desplazamiento mutuo entre agonista y antagonista.

Las curvas dosis-respuesta correspondientes a este antagonismo, pueden tener 2 patrones diferentes:

- Si existen *receptores de reserva*, con las concentraciones más bajas del antagonista, se obtienen curvas que semejan un antagonismo competitivo (fig. 3-9, concentraciones de antagonista: 1 y 2), pero la pendiente del gráfico de Schild no es -1 y $(pA_2 - pA_x)$ no es igual al $\log (X - 1)$. Con concentraciones mayores del antagonista, las CE_{50} continúan aumentando y, además, disminuye el efecto máximo (fig. 3-9, concentraciones de antagonista: 4 y 8). Como se observa en la misma figura, la pendiente va disminuyendo a medida que se incrementan las dosis del antagonista.

- Si no existen receptores de reserva, ya con las menores concentraciones del antagonista irreversible se observa una disminución del efecto máximo.

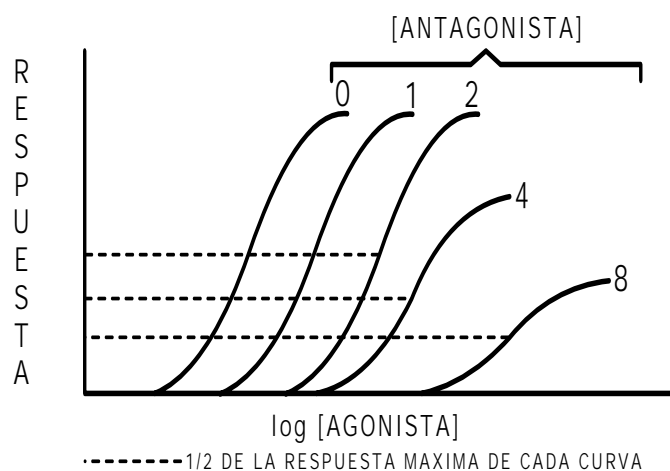


Figura 3-9. Curvas dosis-respuesta de un agonista completo solo y en presencia de concentraciones crecientes de un antagonista no competitivo (antagonista competitivo irreversible).

Órgano con elevada reserva de receptores para el agonista empleado.

Esto indica que si una fracción del total de receptores es bloqueada de manera irreversible, los restantes receptores (no ocupados) son suficientes para inducir (por acción del agonista) una respuesta biológica máxima; sólo cuando la mayor parte del total de los receptores es bloqueada, el efecto se reduce significativamente.

Las diferencias entre las dosis bajas de un antagonista competitivo irreversible y uno reversible, puestas en evidencia por el gráfico de Schild y por la diferencia entre pA_2 y pA_x , se deben a que las moléculas del receptor ya unidas al antagonista irreversible han sido,

prácticamente, eliminadas del sistema de reacción:



donde R indica receptor; A, agonista y B, antagonista. Como puede observarse, si el antagonista tiene una unión reversible, BR puede disociarse, liberando receptor para interaccionar ya sea con A o con B. En cambio, si la unión fue irreversible, BR no se disociará y la molécula receptora unida a B no puede volver a reaccionar.

En estudios experimentales realizados con bloqueantes irreversible de los receptores α -adrenérgicos (B-halo-alquilaminas; por ejemplo: fenoxibenzamina) que fijan con enlaces covalentes grupos alquilo a dicho receptor, se obtienen curvas experimentales que coinciden con la predicción teórica para un órgano con elevada reserva de receptores. Fue estudiando esta droga, que Stephenson (1956) formuló el concepto de *receptores de reserva* y la postulación de que no siempre efecto máximo significa ocupación total de los receptores, conceptos que Ariens incorporó a la teoría de ocupación de los receptores.

Hoy en día se considera, en base a numerosas evidencias experimentales, que los agonistas (completos) sólo ocupan una proporción relativamente pequeña del total de los receptores para producir sus efectos máximos, siendo esta proporción variable según los distintos órganos o tejidos efectores. Por ejemplo, la insulina sólo debe ocupar un 3 % de sus receptores específicos en células adiposas para producir sus efectos máximos. Si se cuantifica la fracción de receptores que pueden ser ocupados con ligandos covalentes, sin reducción del efecto máximo, se obtiene una medida de la *capacidad de reserva* para la acción de una droga sobre un receptor específico. Esta capacidad es nula para los agonistas parciales y puede ser de diferente magnitud para varios agonistas completos, con lo cual indica que estos difieren en sus actividades intrínsecas.

CASO 4: *El agonista A actúa sobre un receptor R_A . B es un agonista de un receptor R_B , cuya estimulación disminuye la afinidad de R_A por el agonista A ($\alpha = 1$; $\beta' = 1$)*

Las curvas dosis-respuesta a A en presencia de concentraciones crecientes de B semejan un antagonismo competitivo, pero el desplazamiento a la derecha de la CDR tiene un máximo:

FARMACODINAMIA

el efecto máximo de B. Nuevamente, la pendiente del gráfico de Schild y la diferencia entre pA_2 y pA_x (para cualquier X), permiten distinguir una interacción de otra.

Si bien no hay fármacos en uso clínico que tengan este tipo de interacción, si hay un ejemplo experimental: las β -carbolinas, al activar al receptor para benzodiazepinas asociado al receptor $GABA_A$, disminuyen la afinidad de éste por el GABA.

CASO 5: Dos agonistas actuando sobre el mismo receptor, lo activan de manera diferente y producen efectos contrarios ($\alpha = 1$; $\alpha' = -1$)

Una de las drogas ($\alpha = 1$) se denomina agonista y la otra ($\alpha' = -1$), agonista inverso. En realidad, el agonista es la droga que se estudió primero y agonista inverso, aquella cuyo efecto se conoció después.

El ejemplo práctico existente para este tipo de interacción es el del receptor de tipo central para las benzodiazepinas, asociado al receptor $GABA_A$. Cuando las benzodiazepinas (agonistas, $\alpha = 1$) estimulan sus receptores, el receptor $GABA_A$ aumenta su afinidad por el GABA; si, por el contrario, los receptores para benzodiazepinas son estimulados por las β -carbolinas (agonistas inversos, $\alpha' = -1$), el receptor $GABA_A$ disminuye su afinidad por el GABA.

Teóricamente, las CDR de un agonista en presencia de concentraciones fijas crecientes de un agonista inverso, debieran correrse a la derecha y su efecto máximo puede disminuir o no, de acuerdo a los mecanismos receptor-efecto involucrado. En la práctica no es posible comprobar esto, pues las drogas mencionadas no tienen un efecto único y no se dispone de drogas adecuadas.

CASO 6: El agonista A actúa sobre un receptor R_A . B es agonista de un receptor R_B , cuya estimulación disminuye la respuesta celular a la activación de R_A por el agonista A ($\alpha = 1$; $\beta' = 1$)

Este caso ha sido planteado por Ariens, basado en la inhibición no competitiva de la cinética enzimática, y lo denominó *antagonismo no competitivo*. Se diferencia:

- Del caso 3, porque B se une a un receptor diferente y no afecta la potencia del agonista A (no se modifica su CE_{50}). Solamente se observa un descenso del efecto máximo.

- Del caso 4, porque la activación de R_B no modifica la afinidad de R_A por el agonista A, sino que se modifica la capacidad de respuesta celular.

A pesar de haber sido formulado hace ya más de 40 años, este caso sigue siendo una posibilidad teórica, pues se carece de drogas que posean (exclusivamente) las características de B.

Resumen de antagonismo no competitivo: el pD'_2

en sentido muy amplio, antagonismo no competitivo es todo antagonismo que no tenga exactamente las características descritas en el caso 2. Pero, generalmente, se emplea este término para toda interacción que modifique el efecto máximo de un agonista, sin tomar en cuenta el mecanismo involucrado. Para medir la potencia de esta clase de antagonistas, Ariens y Van Rossum (1957) propusieron el valor de pD'_2 .

$$pD'_2 = \log (1 / [B]_2) = -\log [B]_2$$

donde $[B]_2$ es la concentración del antagonista no competitivo que reduce en un 50 % la altura máxima de la CDR al agonista.

CASO 7: A es un agonista, B es un agonista parcial ($\alpha = 1; 0 < \alpha' < 1$)

En este caso, B es un agonista parcial, es decir, su eficacia es mayor que cero pero menor que 1. Esta interacción genera el fenómeno de *dualismo competitivo*, ya que las CDR al agonista completo en presencia de concentraciones fijas y crecientes de B (agonista parcial), muestran para las bajas concentraciones de ambas drogas la apariencia de adición o sinergia de suma, mientras que en las altas concentraciones la imagen es la de un antagonismo competitivo: (fig. 3-10, A).

Las CDR al agonista parcial en presencia de concentraciones fijas y crecientes del agonista completo (fig. 3-10, B), muestran para las concentraciones más bajas del agonista completo un aumento de la respuesta al agonista parcial, pero sin superar el efecto máximo de éste; mientras que con las concentraciones más altas del agonista completo, las curvas muestran disminución del efecto de éste, convergiendo los trazados hasta el nivel de respuesta obtenido por la saturación de los receptores con el agonista parcial solo.

Para comprender adecuadamente el dualismo competitivo, es importante recordar que la droga que se utiliza en concentraciones fijas y crecientes, se coloca en el baño de órgano aislado y, luego, se efectúa la curva dosis-respuesta a la otra droga. Para cada concentración fija de la primera droga, se efectúa una CDR completa a la otra droga. Como la primera droga agregada ya produjo efecto, las CDR no parten de 0 (fig. 3-10, A y B).

In vivo, un agonista parcial puede comportarse como agonista o como antagonista, de acuerdo a las circunstancias funcionales y a las dosis utilizadas. Por ejemplo, los agonistas parciales de los receptores β -adrenérgicos se utilizan como antagonistas, lo mismo que los agonistas parciales de los receptores estrogénicos; en cambio, la buprenorfina (agonista parcial de los receptores opiáceos μ) se utiliza como agonista.

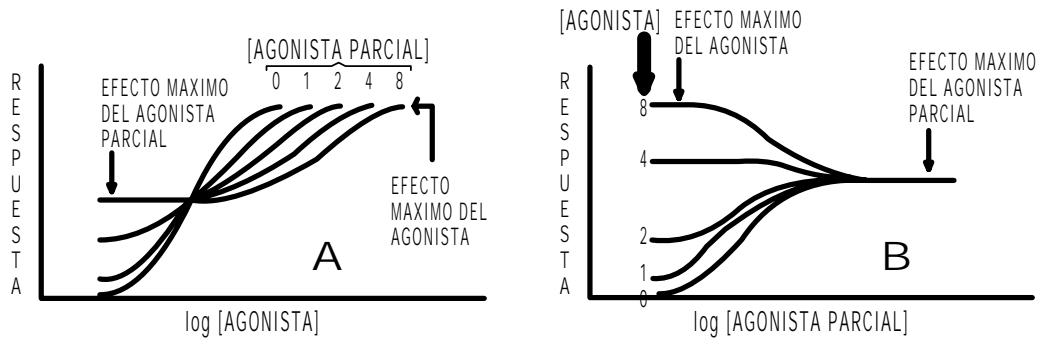


Figura 3-10. Dualismo competitivo.

A: CDR a un agonista solo y en presencia de concentraciones fijas y crecientes de un agonista parcial.

B: CDR a un agonista parcial solo y en presencia de concentraciones fijas y crecientes de un agonista completo.

CASO 8: *El agonista A actúa sobre un receptor R_A . B es agonista de un receptor R_B' cuya estimulación produce un efecto contrario al de A ($\alpha = 1$; $\beta' = 1$)*

En este caso (*antagonismo funcional*) dos drogas agonistas actúan sobre receptores diferentes de un mismo efector, produciendo efectos contrarios. Se diferencia de los casos 4 y 6, en que la droga B produce un efecto propio, contrario al de A, pero no modifica la afinidad de R_A ni la capacidad de respuesta celular a A. Por ejemplo, la histamina produce contracción del músculo liso bronquial y la adrenalina, relajación.

Las CDR pueden ser difíciles de interpretar. Con dosis bajas de ambas drogas, pueden confundirse con las de un antagonismo competitivo, pero con distinta pendiente en el gráfico de Schild y distinta diferencia entre pA_2 y pA_x . Dosis altas, pueden disminuir el efecto máximo de una de las drogas, dependiendo de la capacidad de respuesta celular.

CASO 9: *El agonista A actúa sobre un receptor R_A . B es agonista de un receptor R_B' cuya estimulación produce un efecto igual al de A ($\alpha = 1$; $\beta' = 1$)*

En este caso, se habla de agonistas funcionales. Puede haber aditividad (suma de efectos o sinergismo de suma) o potenciación (sinergismo de potenciación), dependiendo de los mecanismos involucrados.

Potenciación

Este término se utiliza en dos sentidos:

- *Aumento del efecto máximo.* Por ejemplo, las tiazidas y la furosemida pueden dar un efecto diurético superior al máximo de cada una de ellas, debido a que actúan a niveles distintos del nefrón.

FARMACODINAMIA

Mientras que el ácido etacrínico, que actúa exclusivamente en sitios de acción de la furosemida, solamente puede dar suma de efectos. Otro ejemplo, lo constituyen la trimetoprima y el sulfametoxazol, que inhiben dos sitios de la cadena de síntesis del ácido tetrahidrofólico; cada uno por separado es, generalmente, bacteriostático, pero la asociación de ambos produce un efecto bactericida. Estas interacciones corresponden al caso que se está considerando.

- *Aumento de la potencia de un fármaco.* Es debido a varios tipos de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y no debe confundirse con el mecanismo anterior.

Si bien, desde un punto de vista de los mecanismos involucrados, el uso de un mismo término para diferentes mecanismos puede traer confusión, en la práctica médica ello no tiene importancia: cada vez que hay un efecto adverso debido a potenciación (de cualquier tipo), es necesario reducir la dosis (de uno o de ambos fármacos) o suspender uno de los medicamentos involucrados.

Isobolas

Las isobolas son líneas que unen puntos de igual efecto. Son a los efectos, lo que las isobaras a la presión atmosférica. Para obtenerlas se determinan las CE_{50} (o DE_{50}) de A y de B solas y luego se repiten los experimentos con diversas mezclas de A y de B, determinando la CE_{50} de cada droga cuando se administra en la mezcla (obviamente, ambas drogas deben producir el mismo tipo de efecto, por ejemplo, la contracción de un músculo liso). Luego, se representan (fig. 3-11):

- en las abscisas, las CE_{50} del agonista A
- en las ordenadas, las CE_{50} del agonista B

y se unen con una línea los puntos representados. La suma de efectos da una línea recta (fig. 3-11, S):

- Si la línea es una curva hacia arriba y la derecha (fig. 3-11, A), indica que las CE_{50} son mayores que las esperadas para la suma de efectos y, por lo tanto, hay antagonismo.

- Si la línea es una curva hacia abajo y la izquierda (fig. 3-11, P), indica que las CE_{50} son menores que las esperadas para la suma de efectos y, por lo tanto, hay potenciación.

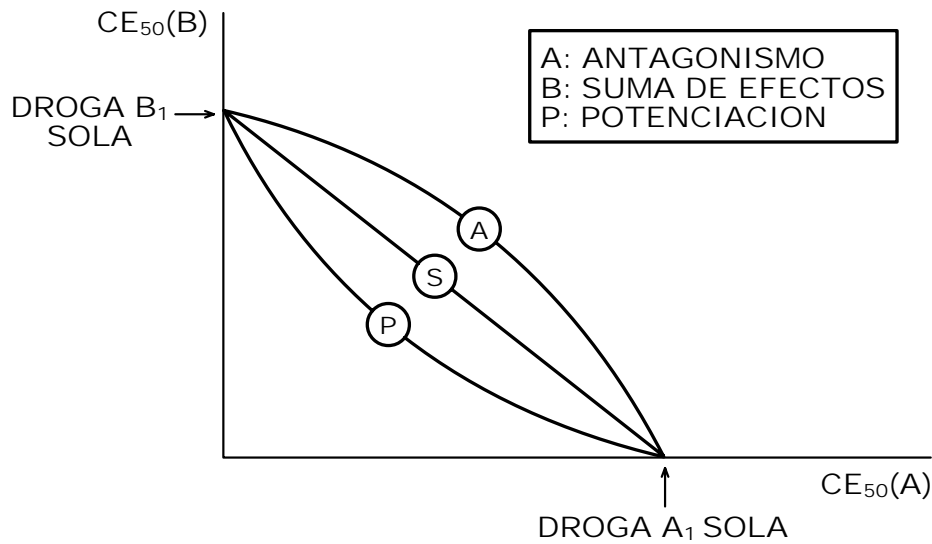


Figura 3-11. Isobolas. Ver explicación en el texto.

Fármacos con varios tipos de efectos

Existen fármacos que actúan sobre varios tipos de receptores con efectos distintos. Pueden ser agonistas sobre un receptor, antagonistas competitivos sobre otro, agonistas parciales sobre un tercero. Entre los analgésicos opiáceos hay varios ejemplos de este tipo de drogas.

CASO 10: Supersensibilidad mediada por combinación de fármacos

Un fenómeno diferente de interacción de drogas es el de la supersensibilidad, en el que una droga inactiva por si misma es capaz de potenciar la acción de otra droga (por ejemplo: la cocaína al bloquear la recaptación neuronal de aminas potencia el efecto simpático-mimético de la noradrenalina). El mecanismo por el cual se desarrolla esta potenciación puede tener lugar en las fases farmacocinética o farmacodinámica.

MEDICIÓN DIRECTA DE LA UNIÓN DROGA-RECEPTOR

(BINDING DE RADIOLIGANDOS)

Las CDR infieren la interacción química droga-receptor en forma indirecta, a partir de las consecuencias funcionales (efecto) de esa interacción. Pero esta se puede estudiar en forma directa mediante las técnicas de radioligandos (binding), permitiendo comparar las constantes de afinidad de la fijación de radioligandos a fracciones subcelulares (K_d), con la

CE_{50} obtenida en las preparaciones vitales (órganos aislados) al estudiar las respuestas fisiológicas. Estas técnicas no discriminan entre agonistas y antagonistas, pues solamente miden unión química de *ligandos* y no las consecuencias funcionales de esa unión.

En la figura 3-12 se describen las sucesivas etapas que permiten medir la fijación específica de un ligando radioactivo a una preparación subcelular (por ejemplo: membranas celulares) que contiene receptores. Las diversas técnicas se basan en incubar las fracciones subcelulares con ligando radioactivos apropiados, solos y en presencia de un ligando frío (no radioactivo), en concentraciones diversas, incluyendo las de saturación. El binding total se obtiene de los experimentos con el ligando radiactivo solo. El binding en presencia del ligando frío corresponde a la fracción de fijación inespecífica. La diferencia entre ambos valores corresponde a la fijación específica, a partir de la cual se estima la densidad (concentración) de receptores ($B_{m\acute{a}x}$) y la afinidad ($1 / K_d$).

En los *gráficos de saturación* se representan los bindings específicos (U, droga unida) en función de las concentraciones de droga libre (L), obteniéndose, en caso de existir un solo sitio de unión, una hipérbola equilátera (fig. 3-13, A). La pendiente de la parte ascendente de la hipérbola es inversamente proporcional al K_d (directamente proporcional a la afinidad): a mayor pendiente, menor K_d -----> mayor afinidad.

La ecuación de la hipérbola puede ser transformada para dar una relación lineal. Una de estas transformaciones es la que se representa en un *gráfico de Scatchard* (fig. 3-13, B), en el que se grafica U en función del cociente U / L. La pendiente es $-K_d$, y el $B_{m\acute{a}x}$ es el intercepto con el eje de las ordenadas y muestra la capacidad de unión máxima (densidad de sitios receptores).

Otra forma de obtener una recta es con el *gráfico de Rosenthal* (fig. 3-13, C) en el que se grafica U / L en función de U. El $B_{m\acute{a}x}$ es el intercepto en la abscisa y la pendiente es $-1/K_d$ (es decir, $-K_A$).

En resumen, en el gráfico de Scatchard, a mayor afinidad, menor pendiente negativa; mientras que en el gráfico de Rosenthal, a mayor afinidad corresponde una mayor pendiente negativa. Muchas veces, en la literatura, se utiliza el nombre de Scatchard para ambos tipos de gráficos.

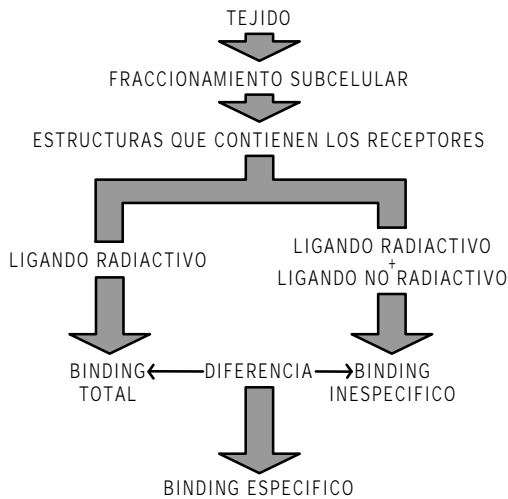


Figura 3-12. Esquema del método de estudio de la fijación de radioligandos.

Si en una preparación hay 2 tipos de receptores para un mismo ligando y no hay interacción entre esos receptores, los gráficos de Scatchard y de Rosenthal dan una curva (fig. 3-14). La curva obtenida es el resultado de la suma de 2 rectas, una para cada receptor. En el gráfico de Rosenthal, la curva de mayor pendiente representa el sitio de mayor afinidad y menor capacidad (menor $B_{máx}$) mientras que la otra recta corresponde al sitio de menor afinidad y mayor capacidad.

Otras veces, ambos sitios receptores pueden tener la misma afinidad pero diferente densidad de receptores, o pueden tratarse de 2 sitios de diferente afinidad y la misma densidad de receptores. Estos casos no pueden resolverse adecuadamente mediante los gráficos de Scatchard o de Rosenthal.

Los experimentos descritos en esta sección corresponden a un ensayo de *saturación* realizado en una preparación de membranas. Otros experimentos básicos son los de *inhibición* , *cinética de asociación* y *cinética de disociación* , y se utilizan para la mayor parte de los sistemas receptores.

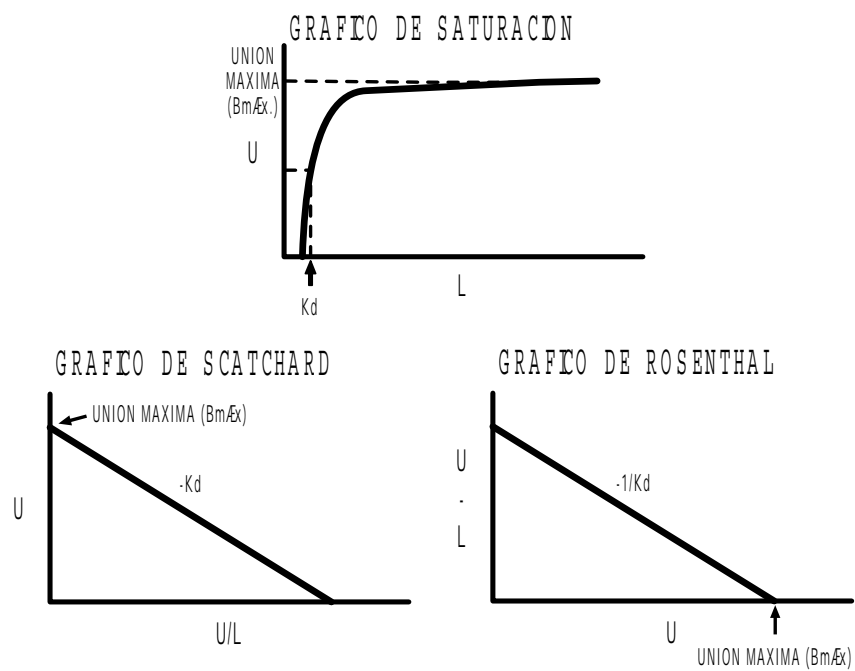


Figura 3-13. Gráficos de saturación (A), de Scatchard (B) y de Rosenthal (C).

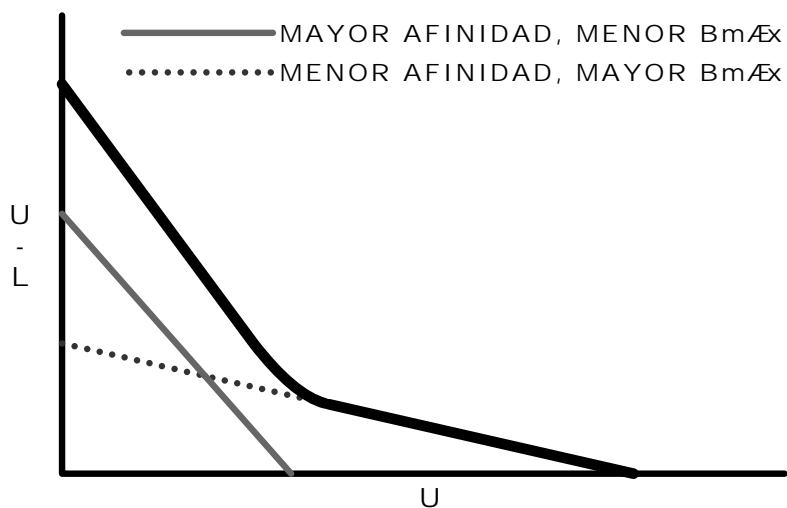


Figura 3-14. Esquema de un gráfico de Rosenthal correspondiente a una preparación con 2 sitios receptores de diferente afinidad y $B_{mÆx}$.

REGULACIÓN DE RECEPTORES

Los receptores así como los demás componentes celulares están en permanente recambio. Cada tipo de receptor posee un **ciclo biológico** determinado con diferente velocidad de recambio. La velocidad de recambio queda básicamente definida por el equilibrio entre los procesos de **síntesis** (Transcripción y maduración del transcrito primario, Traducción y modificaciones post traduccionales, como por ejemplo, la glicosilación de receptores de membrana), movimiento o **tráfico** a través de los distintos compartimentos celulares (núcleo → retículo endoplásmico → Golgi → membrana plasmática) y **degradación** (endocitosis → endosomas → lisosomas) (fig 3-15).

Velocidad de recambio o turnover de receptores está definido por:

***Síntesis**

***Movimiento (tráfico)**

***Degradación**

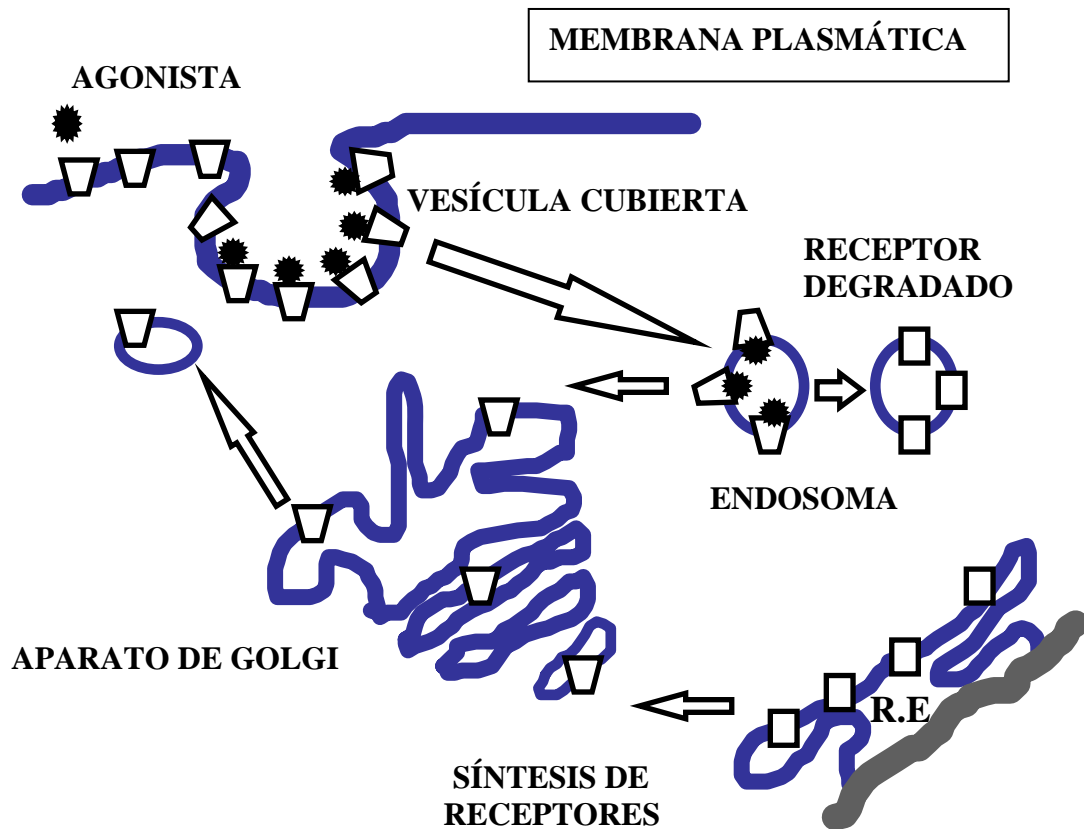


Figura 3-15: Ciclo biológico de receptores de membrana (ver texto), R.E (Reticulo endoplásmico).

Todos estos procesos se encuentran específicamente regulados para cada tipo receptorial. Por lo tanto, teniendo en cuenta que las respuestas mediadas por estos receptores depende del número y calidad de éstos, es interesante conocer los factores que regulan la presencia y actividad de los receptores en un sistema determinado. Además, desde una visión farmacológica es muy útil conocer los puntos clave dentro de una vía que está fuertemente regulada porque son pasibles de inhibición o activación por medio de fármacos que repercutirán en la respuesta final obtenida por el sistema receptorial involucrado.

Existen receptores que se encuentran siempre en la célula, de manera que su veloci-

dad de recambio puede ser lenta o rápida, pero su tasa se mantiene constante en función del tiempo. Este tipo de **receptores** se llaman **constitutivos**, y la célula puede disponer todo el tiempo de un número constante de ellos. Por otro lado, están los **receptores de tipo inducible** y su presencia puede variar fuertemente a través del tiempo. En condiciones basales puede ser casi nula, pero su síntesis se induce rápidamente ante la presencia de determinados estímulos.

En lo que se refiere a la densidad, los receptores pueden sufrir una regulación que incremente su número (**up-regulation**) o que la disminuya (**down-regulation**). Existen numerosos ejemplos de este tipo de regulación que se describirán más adelante. Sin embargo, es importante destacar que la modificación en el número de receptores no es el único mecanismo de regulación ya que aunque no varíe la cantidad, pueden haber modificaciones en la **afinidad** o, lo que es más importante, en la capacidad para convertir la ocupación del receptor en **respuesta biológica**. Muchas veces los mecanismos moleculares que conducen a variaciones, en definitiva, de las respuestas mediadas por un determinado receptor son muy complejas e involucran más de un mecanismo. Por lo tanto, las variaciones en las respuestas mediadas por receptores celulares se analizará en un contexto más amplio, el de **Desensibilización** y **Sensibilización** de receptores.

Factores que regulan la presencia y actividad de los receptores en un sistema determinado:

1-Variación en el nº de receptores

***regulación ascendente (up-regulation)**

***regulación descendente (down-regulation)**

2-Modificaciones en la afinidad

3-Modificaciones en la capacidad para convertir la ocupación del receptor en respuesta biológica

1-Desensibilización

En un sentido amplio, desensibilización es la disminución o pérdida de respuesta de una célula a la acción de un ligando, como resultado de la acción de este ligando sobre la célula. La desensibilización es un componente importante de la capacidad homeostática celular y tiene evidentes consecuencias de carácter fisiológico y patológico. La desensibilización determina de alguna manera que la célula quede protegida frente a la estimulación excesiva o prolongada.

Se habla de **desensibilización homóloga** cuando la presencia del ligando afecta únicamente la capacidad de respuesta del receptor ocupado por dicho ligando. Los mecanismos intrínsecos que pueden conducir a este tipo de desensibilización pueden ser los siguientes:

1-una disminución en la **afinidad** del agonista por el receptor como consecuencia de modificaciones conformacionales del receptor.

2-una reducción en el **número** de receptores (down-regulation) ya sea por degradación metabólica como consecuencia de la inactivación y secuestro hacia el interior de la célula del receptor o debido a una reducción en la síntesis de nuevas moléculas.

En la **desensibilización heteróloga** se produce una pérdida de respuesta no sólo a la acción del ligando, sino también a la de agonistas de otros receptores. Por lo tanto, la reducción de la respuesta se debe tanto a:

1-cambios en el receptor como en los elementos postreceptoriales comunes a diversos tipos de agonistas.

Desensibilización de los receptores β_2 -adrenérgicos

El receptor β_2 -adrenérgico tiene dos procesos de adaptación bien diferenciados:

- **Desensibilización a largo plazo:** producida por la estimulación prolongada con agonistas.
- **Desensibilización a corto plazo:** provocada por estimulaciones breves con agonistas.

En la **desensibilización a largo plazo** existe una reducción del número total de receptores que se manifiesta a lo largo de varias horas. Esto se denomina **regulación descendente (down regulation)**. Este proceso se puede dividir en dos etapas:

- **Primera etapa:** (primeras cuatro horas)

Aumenta la velocidad de degradación de los receptores, en un proceso mediado por vesículas de clatrina, en el cual parecen tener implicancia dos residuos de tirosina del extremo C-terminal del receptor. Este proceso requeriría fosforilación de los receptores por proteínas quinasas.

- **Segunda etapa:** (cuatro a veinticuatro horas)

Hay una disminución de la síntesis de nuevas moléculas por un aumento en la inestabilidad del ARNm.

La **desensibilización a corto plazo** se caracteriza por:

- Rápida atenuación de la respuesta.
- Rápida recuperación de la misma tras la desaparición del estímulo.

En la desensibilización a corto plazo homóloga, la regulación sólo se produce en el receptor. Se observa un rápido desacoplamiento entre el receptor y su proteína G, y luego un secuestro momentáneo del receptor hacia el interior de la célula. El desacoplamiento de este complejo se debe a la fosforilación en el caso del receptor β_2 -adrenérgico. Esta fosforilación es rápida y es producida por una serina-treonina quinasa denominada β ARK (β -adrenergic-receptor-kinase) que únicamente fosforila al receptor si éste está ocupado por un agonista. También la fosforilación podría deberse a la actividad de una proteína quinasa A (PKA), pero esta enzima es más lenta que la anterior.

Otra diferencia entre la PKA y la β ARK, es que esta última requiere un factor adicional llamado β -arrestina que se encuentra en el citosol. Esta proteína se une al receptor impidiendo su interacción con la proteína G. La proteína β ARK no es específica de los receptores β_2 -adrenérgicos ya que puede fosforilar también a otros receptores acoplados a proteína G, por ello también se llama GRK. Se han clonado varios miembros

de esta familia de quinasas: la rodopsina-quinasa (GRK₁ o RK), las β ARK₁ y β ARK₂ (GRK₂ y GRK₃) y otras. Comparten las siguientes características:

-preferencia por la forma activa del receptor (receptor unido al agonista).

-localización citosólica. Rápida translocación transitoria a la membrana, inmediatamente después de la activación del receptor, por parte de las de localización citosólica.

-aumento de la actividad de estas proteínas por asociación a varios sitios del receptor, diferentes del sitio de fosforilación.

Taquifilaxia y tolerancia

Cuando el proceso de **desensibilización** se desarrolla de manera **rápida** se lo denomina **taquifilaxia***. Este término deriva del griego y significa “rápida protección”, sugiriendo que la droga protege contra su propia acción, con una rápida disminución en la respuesta.

Taquifilaxia es la rápida disminución de la sensibilidad a una droga por la exposición a dosis sucesivas separadas por intervalos cortos y también de rápida recuperación si el intervalo entre dosis aumenta o si se suspende el estímulo.

El término **tolerancia*** se aplica para el caso de la **desensibilización** en forma **lenta**. En el curso de días se observa una disminución gradual de la respuesta o efectividad de una droga.

(* Es útil para el lector aclarar que no existe consenso en la bibliografía en cuanto a la terminología empleada para describir estos fenómenos, el término tolerancia aguda se utiliza como sinónimo de taquifilaxia y el de tolerancia crónica como sinónimo de tolerancia, así como el término desensibilización es utilizado comúnmente como sinónimo de taquifilaxia)

2-Sensibilización

Es el **incremento** de respuesta de una célula a la acción de un ligando. Es un fenómeno fisiológico de adaptación que se produce con frecuencia cuando se desnerva una vía nerviosa, se bloquea con fármacos un receptor, o cuando se depleciona el neurotransmisor de una vía nerviosa. Este proceso de sensibilización de las respuestas obedece a la falta temporal de acción de un ligando sobre la célula. Los fenómenos de adaptación a concentraciones bajas de ligando endógeno conducen a:

1-un aumento del número de receptores (up-regulation) como consecuencia de un incremento en el proceso de síntesis o una disminución en la tasa de degradación.

2-un aumento en la afinidad del ligando por los receptores debido a cambios alostéricos, transformación de receptores silenciosos o de reserva en receptores activos.

3-cambios en los elementos post-receptoriales comunes a diversos tipos de agonistas.

La **sensibilización homóloga** es estimulada por la presencia de agonistas o antagonistas del receptor en cuestión. En cambio en la **sensibilización heteróloga** intervienen otros ligandos, que en forma indirecta estimulan la sensibilización.

Un ejemplo de sensibilización heteróloga es el producido por los **bloqueantes de canales de calcio**; la disminución de este ión trae en consecuencia un aumento del número de receptores β_1 adrenérgicos (up-regulation) en miocardio.

Los **glucocorticoides** producen una sensibilización heteróloga, con aumento de la síntesis de receptores β_2 adrenérgicos (up-regulation) en el músculo liso bronquial.

Por otro lado, el antagonista competitivo de receptores β_1 adrenérgicos, **propranolol**, produce sensibilización homóloga por aumento del número de receptores β_1 en miocardio (up-regulation).

Los inhibidores de las enzimas fosfodiesterasas, aumentan las concentraciones de nucleótidos cíclicos como el GMPc, por lo tanto se produce un incremento en las respuestas mediadas por este segundo mensajero. El producto de la enzima-receptor, se encuentra incrementado sin que las concentraciones de su ligando, el óxido nítrico ni la propia guanilato ciclasa se hallan modificados. Este tipo de **sensibilización** por lo tanto es un ejemplo que implica **cambios en los elementos post-receptoriales** comunes a diversos tipos de agonistas.

PREGUNTAS PARA LA AUTOEVALUACION

FARMACODINAMIA

1. Defina agonista parcial.....
 2. ¿Qué representa la Bmax en un estudio de binding?.....
 3. A mayor pCE50 la potencia de una droga será
 4. Defina dualismo competitivo.....
 5. ¿Qué entiende por biofase?.....
 6. ¿Qué representa la pCE50?.....
 7. Defina agonista inverso.....
 8. ¿Qué representa el PA2?.....
 9. ¿Cuál es la utilidad de conocer el factor de acumulación de una droga?
 10. Si la potencia de un agonista disminuye por efecto del uso prolongado de una segunda droga estamos frente a un fenómeno de
 11. Un estudio que permite conocer la afinidad de un agonista por su receptor se denomina.....
 12. ¿Qué representa el Kd en un estudio de binding?.....
 13. Mencione una diferencia entre mecanismo de acción específico e inespecífico
 14. La potencia de una droga es..... al pD2 de la misma.
 15. ¿Qué entiende por sinergismo de potenciación?
 16. ¿Por qué un antagonista sin la presencia de un agonista en un experimento in vitro no producirá ningún efecto?
 17. ¿Qué entiende por desensibilización de un receptor?
-
1. Se realiza un experimento in vitro en el cual se evalúa la respuesta cronotrópica del corazón a un agonista total denominado A administrado solo y luego en presencia de concentraciones crecientes de un antagonista competitivo.
 - a) Represente gráficamente los resultados de la respuesta al agonista en presencia del antagonista. Explique el gráfico y los datos que obtiene del mismo.
 - b) ¿Cómo variará la CE50 y la eficacia máxima del agonista en presencia del antagonista competitivo? Explique.

Suponga que dicho experimento hubiera sido realizado in vivo en un animal de experimentación. ¿Esperaría observar alguna respuesta si se administra solo el antagonista competitivo? Justifique

2. Se sabe que la droga A administrada por vía intravenosa a un animal de experimentación induce un aumento del peristaltismo intestinal. Se realiza un experimento y se observa que en presencia de concentraciones crecientes de la droga B, la potencia de A disminuye y el efecto máximo observado es menor que al inicio del experimento. Se representan los resultados en un gráfico concentración respuesta.

- Caracterice a la droga B. Explique.
- Realice el gráfico en cuestión y explique el mismo.
- ¿Qué sucederá con la densidad de receptores del tejido luego de haber sido expuesto por tiempo prolongado a altas dosis de la droga B? Explique.

3. En un estudio de binding se obtiene como resultado que el K_d de las drogas X y Z es igual pero la B_{max} de esta última es menor.

- Explique los resultados obtenidos.
- Realice el gráfico correspondiente mencionando que se representa en las coordenadas.
- ¿Qué sucederá con la B_{max} de la droga X si el tejido es pretratado por tiempo prolongado con un antagonista que actúe sobre los mismo receptores? Explique. ¿Cómo se denomina dicho fenómeno?

4. Se realiza un experimento de órgano aislado y se evalúa la respuesta a dos drogas en un mismo tejido. La CE_{50} de la droga A es $3 \times 10^{-6} M$ y la de la droga B $10^{-5} M$. La respuesta máxima no mostró diferencias.

- Realice la curva correspondiente a cada droga en un mismo gráfico. Señale las escalas utilizadas y que representa en cada coordenada.
- Realice la curva correspondiente a la droga A en presencia de concentraciones crecientes de un antagonista NO competitivo. Explique.
- ¿Cómo variará la B_{max} de la droga A luego de la exposición prolongada del tejido a un agonista? Justifique su respuesta.

5. Usted debe indicar un esquema de tratamiento para un paciente. Desea utilizar 200 mg de la droga X por vía oral cada 6 horas. Una vez alcanzada la meseta en un intervalo entre dosis se eliminan 40 mg de droga. La vida media beta de esta droga es de 6 horas. Se metaboliza a nivel microsomal hepático.

- ¿Cuál es la fracción disponible de esta droga? Explique. ¿Cuánto tiempo tardará en alcanzar el 95% del valor de la meseta. Justifique.
- ¿Qué es una dosis de carga? Calcule la misma para este caso en particular.
- Suponga que este paciente estaba en tratamiento con fenobarbital (inductor enzimático) y usted olvidó este detalle. ¿Qué consideraciones debe tener en cuenta con respecto a su respuesta al primer ítem y a la dosis administrada? Explique.

6. Se desea conocer la densidad de receptores muscarínicos en un tejido para lo cual se realiza un experimento utilizando un agonista de dicho receptor marcado con un isótopo

radioactivo. Luego se vuelve a repetir el mismo experimento pero luego de haber pretratado el tejido por tiempo prolongado con un antagonista de dichos receptores.

- a) ¿Cómo se denomina este estudio? ¿Qué datos le permite obtener? Explique.
- b) Realice el gráfico correspondiente y grafique los resultados de cada experimento. Explique las semejanzas y/o diferencias.
- c) ¿Puede conocer, a partir de este estudio, cómo variará la potencia del agonista en una curva dosis respuesta? Explique.

7. Se utilizan dos agonistas A y B en un experimento in vitro para evaluar sus efectos sobre la frecuencia cardíaca. La CE_{50} de la droga A es de 10 micromoles/l y la de la droga B es 10 nanomoles/l. En ambos casos la eficacia es la misma.

- a) Dibuje en un gráfico con referencias las curvas correspondientes a cada droga. Explique los datos que obtiene del mismo.
- b) Dibuje el mismo gráfico para el agonista A en presencia de concentraciones crecientes de un antagonista competitivo. Explique.
- c) Defina down regulation homóloga. Explique con que método bioquímico podría evaluarse este proceso.

8. La droga X se metaboliza a nivel microsomal hepático. Se administra cada 24 horas y se alcanza la meseta de las concentraciones plasmáticas a las 96 horas. Se decide administrar una dosis de carga de 300 mg. Una vez alcanzada la meseta en un intervalo entre dosis se eliminan 50 mg de la droga pero, si X es administrada junto con la droga A, en un intervalo entre dosis se eliminan 100 mg de X.

- a) Calcule la dosis de mantenimiento de X. Justifique.
- b) ¿En cual de los 2 casos (administrada en presencia y en ausencia de la droga A) la fracción biodisponible es mayor? Justifique.
- c) Explique el efecto que tendrá la droga A sobre la eliminación de X.

9. En un estudio de binding se evaluó la densidad de sitios receptores utilizando el agonista A. Luego se volvió a repetir el experimento pero después de haber tratado el tejido por tiempo prolongado con el antagonista X que actúa sobre el mismo receptor que A.

- a) Represente en un gráfico el resultado del primer experimento. Mencione los datos que puede obtener del mismo y explique cada uno.
- b) Ahora represente en el mismo gráfico los resultados del segundo experimento. Explique.
- c) A partir de los datos obtenidos en este estudio ¿Puede suponer cómo variará la eficacia de cada una de las drogas? Explique.

10. Se evalúa el efecto de dos agonistas sobre la frecuencia cardíaca. Se observa que con 20 mg de la droga A se alcanza el mismo efecto que con 10 mg de la droga B. Se representan los resultados en un gráfico concentración respuesta.

- a) Compare la potencia de las dos drogas. Justifique su respuesta.
- b) Realice el gráfico concentración respuesta al agonista A en presencia de concentraciones crecientes de un antagonista competitivo. Explique el gráfico.

- c) ¿Qué hubiese sucedido con la frecuencia cardíaca ante la exposición por tiempo prolongado al antagonista competitivo arriba mencionado? Justifique su respuesta