

Tema 4

Farmacodinamia

Farmacología en fisioterapia

OpenCourseWare

UPV/EHU OCW-2017

Dr. Iván Manuel Vicente
Dra. María Torrecilla Sesma
Dpto. Farmacología UPV/EHU



Resumen del contenido

Definición de farmacodinamia

Clasificación de dianas farmacológicas: definición de receptor

Receptores farmacológicos: características generales

1. Receptores ionotrópicos
2. Receptores acoplados a proteínas G
3. Receptores con actividad enzimática
4. Receptores intracelulares

Otras dianas farmacológicas: enzimas, transportadores, ADN...

Interacción fármaco-receptor: afinidad y actividad intrínseca

Clasificación según la actividad intrínseca: agonista total, parcial y antagonista

Relación dosis-respuesta: concepto de potencia y eficacia

Agonista parcial, antagonista competitivo reversible e irreversible

Regulación de receptores

Farmacodinamia: estudia las acciones y los mecanismos de acción de los fármacos en el organismo



Interacción entre fármaco y diana

Clasificación de dianas farmacológicas

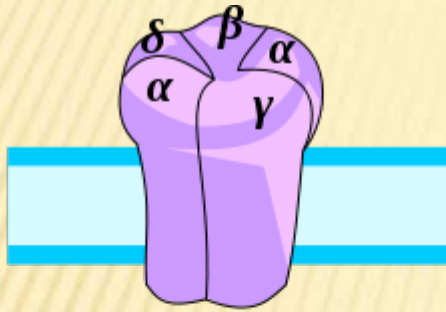
Receptor es aquella molécula que interacciona específicamente con un fármaco o sustancia endógena y produce una respuesta específica y constante en la función celular.

- ✓ Canales iónicos
 - **Receptores ionotrópicos- canales activados por ligando**
 - Canales voltaje-dependientes
 - Otros

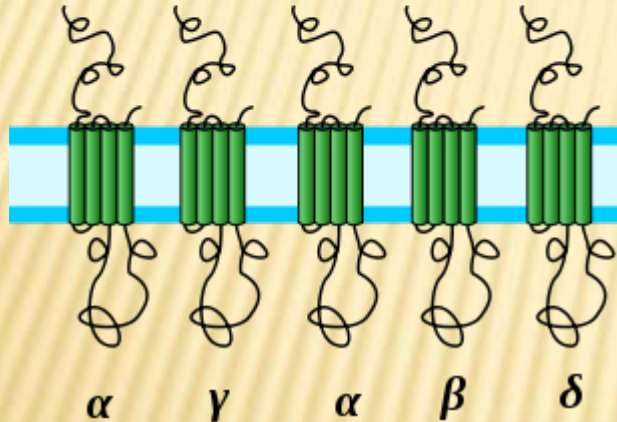
- ✓ **Receptores acoplados a proteínas G**
- ✓ **Receptores con actividad enzimática**
- ✓ **Receptores intracelulares (nucleares)**
- ✓ Transportadores
- ✓ Enzimas
- ✓ Otros

Receptores farmacológicos: Características generales

1. Receptores ionotrópicos



Receptor nicotínico



Subunidades del receptor nicotínico

- Son canales activados por ligando
- Permiten el paso de iones – conductancias iónicas
- Transmisión rápida (ms) sin efectores
- Compuestos por varias subunidades

- Tres familias en función de su estructura:

Pentaméricos: GABA_A, glicina, nicotínicos, 5HT₃

Tetraméricos: NMDA, AMPA, KA

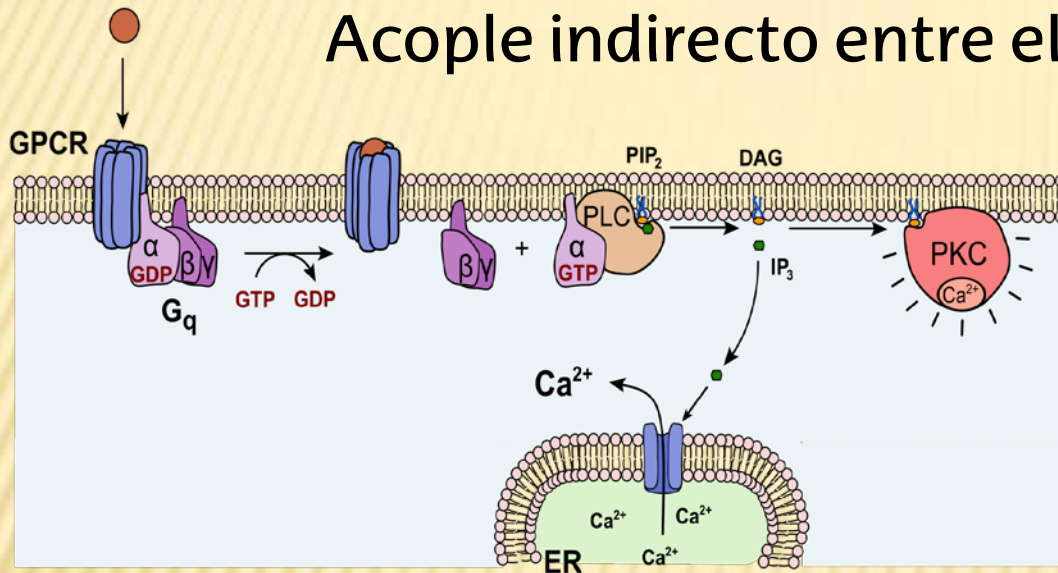
Triméricos: purinérgicos (P2X)

- Numerosos fármacos: Benzodiazepinas, succinilcolina, derivados del curare...

Receptores farmacológicos:

2. Receptores acoplados a proteínas G (GPCR)

Acople indirecto entre el receptor y el efector



Activación indirecta de la PKC y niveles de calcio intracelular por acción de PLC. El proceso comienza con la activación del receptor alfa1 (GPCR) que promueve la disociación de la proteína Gq. La subunidad alfa activa la PLC que hidroliza el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂) y los productos resultantes son el inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y el diacilglicerol (DAG). Cada uno de ellos ejerce una acción distinta como segundo mensajero.

- Siete dominios transmembrana
- Proteínas G - heterotrímico
- Sist. segundos mensajeros
- Efectores - kinasas, canales
- Transmisión más lenta (s)

- Estímulos variados: NT, hormonas, estímulos sensoriales...
- Numerosos agonistas y antagonistas

Algunos ejemplos:

✓ Agonistas adrenérgicos:

- no selectivos ($\alpha + \beta$): adrenalina → shock anafiláctico
- selectivos $\alpha 1$: fenilefrina → anticongestivo, midriático
- selectivos $\alpha 2$: clonidina → antihipertensivo, síndrome de abstinencia
- selectivos $\beta 1$: dobutamina → insuficiencia cardiaca aguda
- selectivos $\beta 2$: salbutamol → antiasmático

✓ Antagonistas adrenérgicos:

- selectivos $\alpha 1$: prazosin → antihipertensivo
- selectivos $\alpha 2$: mirtazapina → antidepresivo
- β no selectivos : propranolol antihipertensivo, antiarrítmico, ansiedad

✓ Antagonistas dopaminérgicos: haloperidol → antipsicótico, neuroléptico

✓ Antagonistas histaminérgicos:

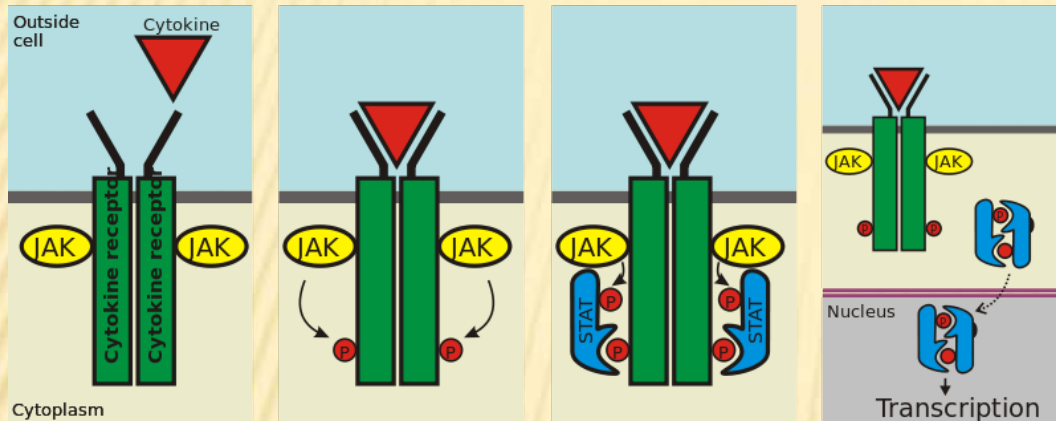
- Anti H1: clorfeniramina → alergias(rinitis.), anticinetósico
- Anti H2: ranitidina → antiulceroso

✓ Agonistas opioides: morfina → analgésico

✓ Antagonistas opioides : naloxona → sobredosis

Receptores farmacológicos:

3. Receptores con actividad enzimática



Activación de receptores con actividad enzimática asociada. La unión del ligando dimeriza el receptor y fosforila la kinasa jano (JAK) que se encuentra unida por la parte citoplasmática y el receptor. La JAK fosforilada une y fosforila la proteína STAT que forma un dímero que transloca al núcleo y actúa como factor de transcripción.

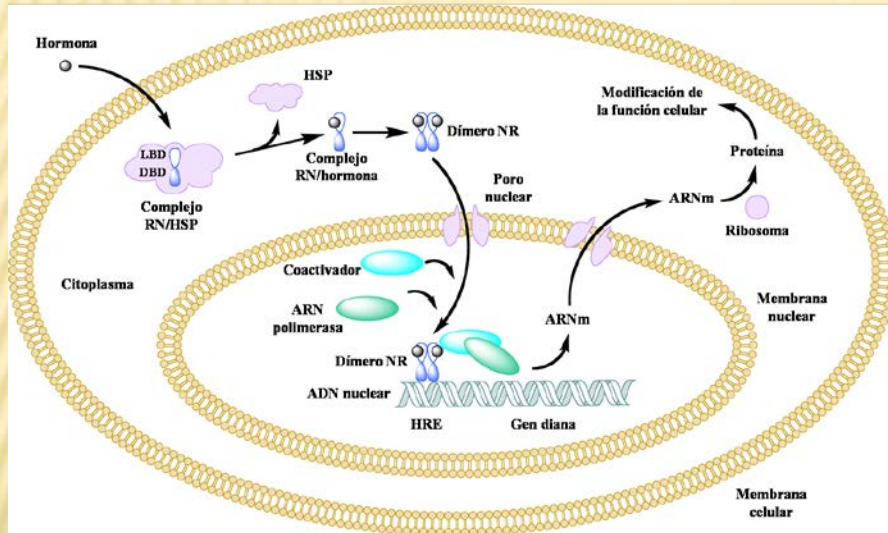
- Dímeros
- Actividad enzimática propia
 - Autofosforilación (TK)
 - "Proteína G" mediadora: Ras
 - Señalización proteínas por MAPK
- Actividad enzimática asociada
 - Fosforilación: tirosin kinasas (JAK)
 - Señalización JAK-STAT -dímero
 - Pasan al núcleo y unen ADN

- Ligandos endógenos: factores de crecimiento, hormonas(insulina,EPO), citocinas
- Regulan proliferación, diferenciación, supervivencia y metabolismo celular

Receptores farmacológicos:

4. Receptores intracelulares (nucleares)

Mecanismo de acción clase I de los receptores nucleares

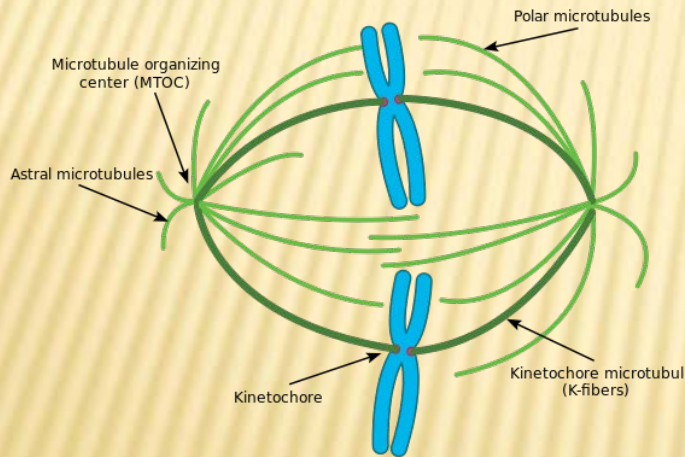


Mecanismo de acción de receptores nucleares de tipo I. En ausencia de ligando el receptor se encuentra en el citosol. La unión del ligando promueve la disociación de las proteínas HSP, la dimerización y translocación al núcleo donde se une a secuencias específicas de ADN, conocidas como elementos de respuesta a hormonas. El complejo formado por el receptor-ADN recluta otras proteínas que son responsables de la modificación de la transcripción.

- Son proteínas intracelulares
- Ligandos lipídicos: hormonas, retinoides, prostaglandinas, ácidos grasos, Vit D...
- Receptor activado dímero = **factor de transcripción** (efectos más lentos)
- Se unen a elementos de respuesta-ADN
- Modifica la transcripción génica

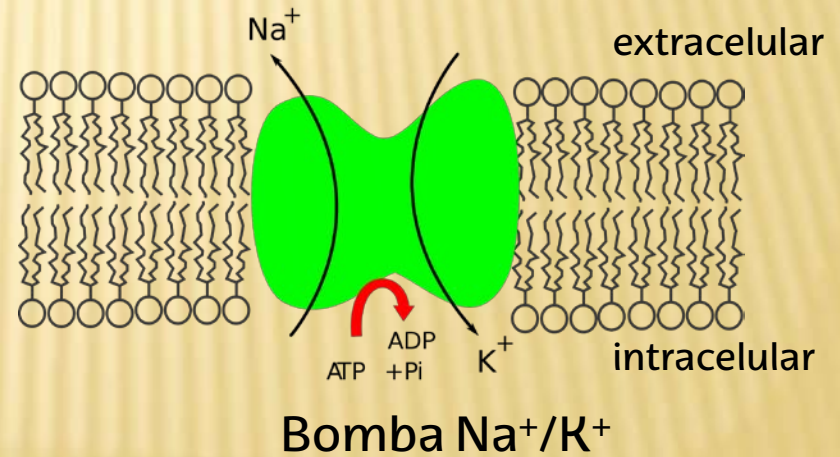
Otras dianas farmacológicas:

- Enzimas: COX, xantinoxidasa, colinesterasa, ECA, ...
- Estructuras celulares: ADN, microtúbulos...
- Transportadores: bomba protones, NAT, SERT, bomba Na^+/K^+ ...
- Reacciones químicas: pH gástrico...



Microtúbulos del uso acromático

Publicado por Lordjuppiter en WikimediaCommons con licencia CC by 3.0
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Spindle_apparatus.svg

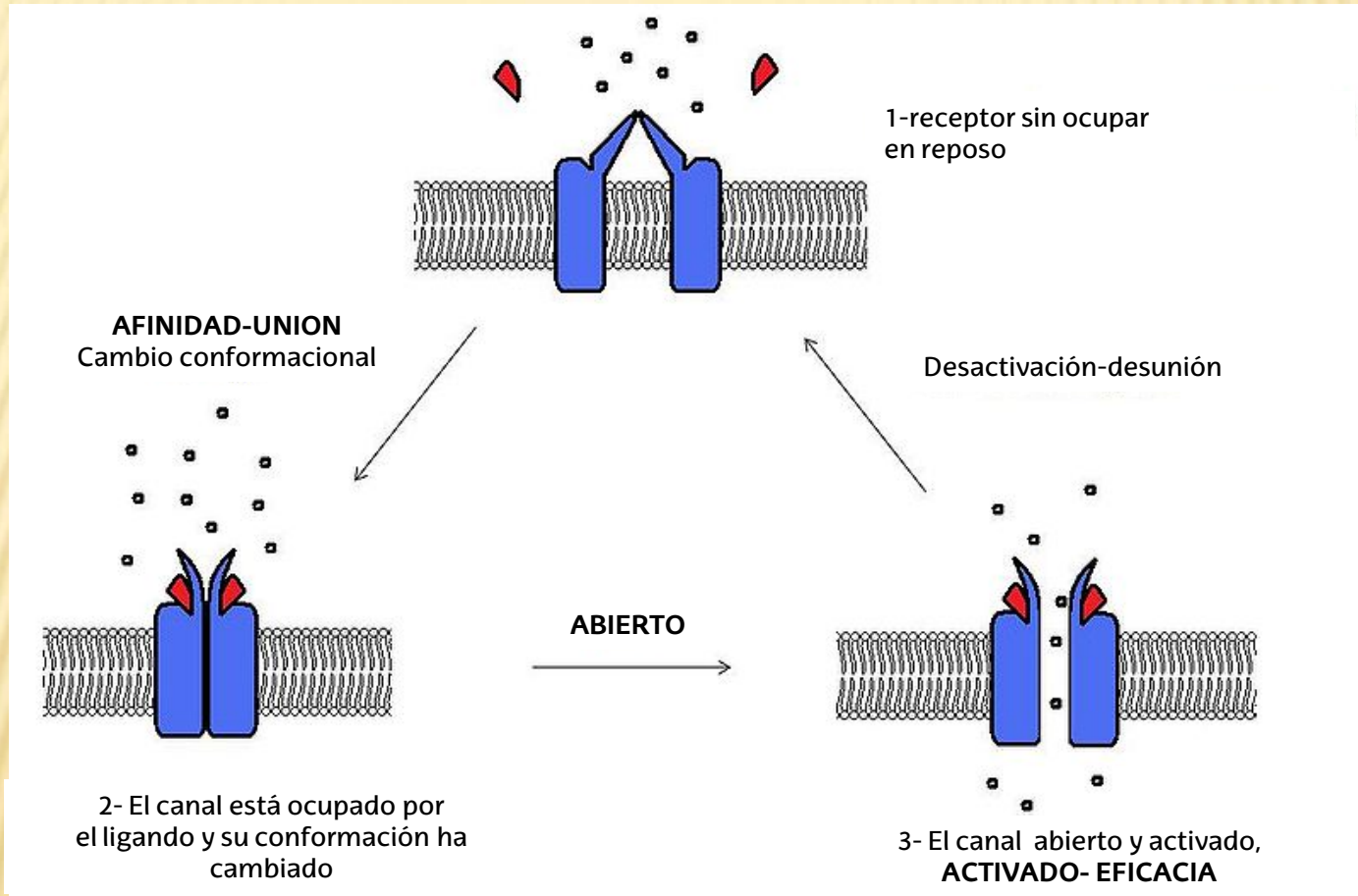


Publicado por [Phi-Gastrein](#) en WikimediaCommons con licencia CC by 3.0
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sodium-potassium_pump.svg

Interacción fármaco-receptor:

1.-Unión ➔ afinidad: capacidad de unirse con el receptor

2.-Activación ➔ eficacia: capacidad de producir una respuesta (*actividad intrínseca*)



Tres estados conformacionales

Interacción fármaco-receptor: Eficacia o actividad intrínseca (α)

- Capacidad de producir una respuesta celular
- Depende de la actividad intrínseca
- Relación con el efecto máximo

Clasificación según la actividad intrínseca α 0-1

AGONISTA – afinidad alta

- eficacia alta: capaz de producir el efecto máximo, $\alpha=1$

ANTAGONISTA – afinidad alta

- sin eficacia $\alpha=0$
- se une pero no activa

AGONISTA PARCIAL- eficacia intermedia

$$0 < \alpha < 1$$

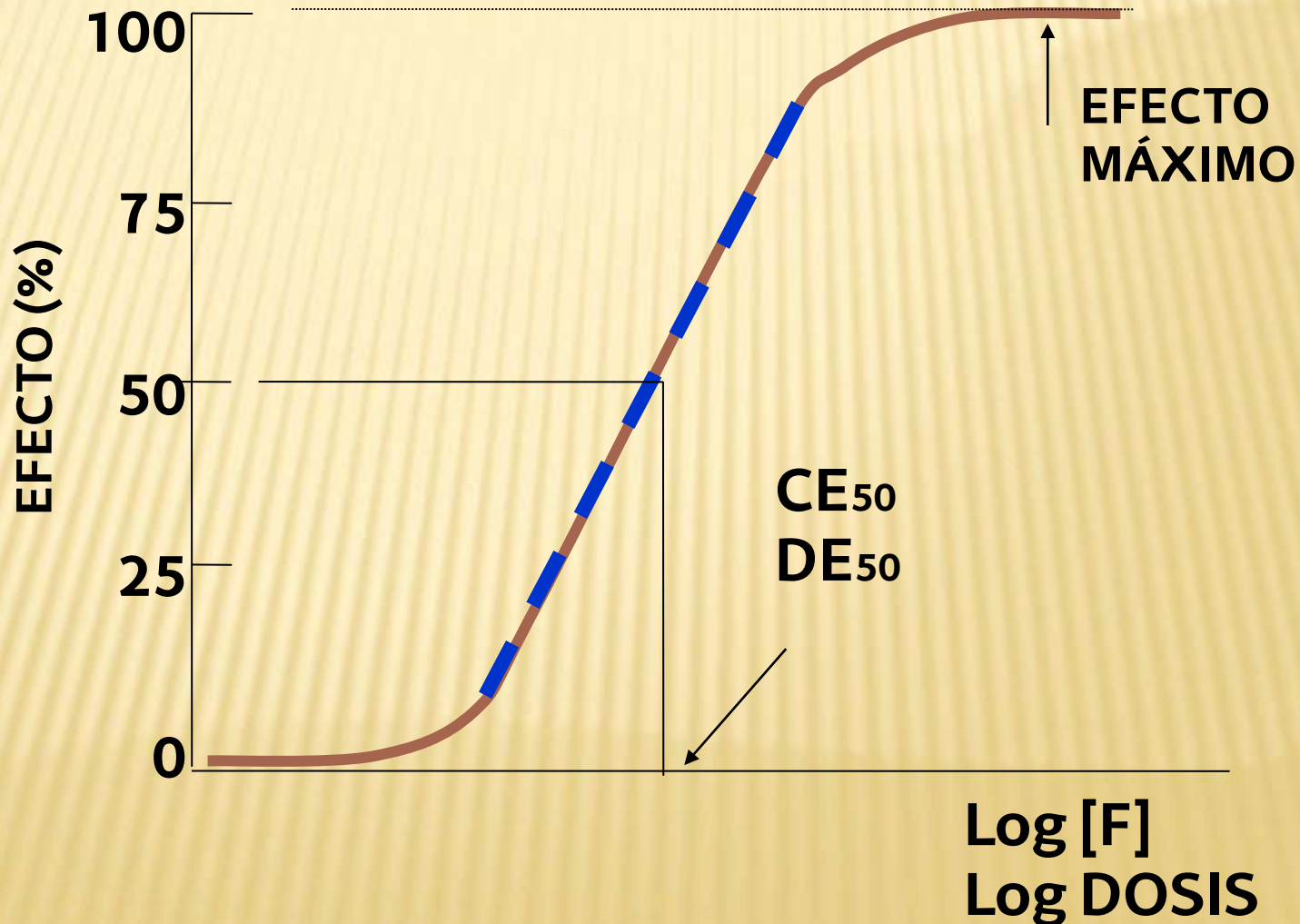
Relación dosis-respuesta

E_{max} \Rightarrow efecto máximo

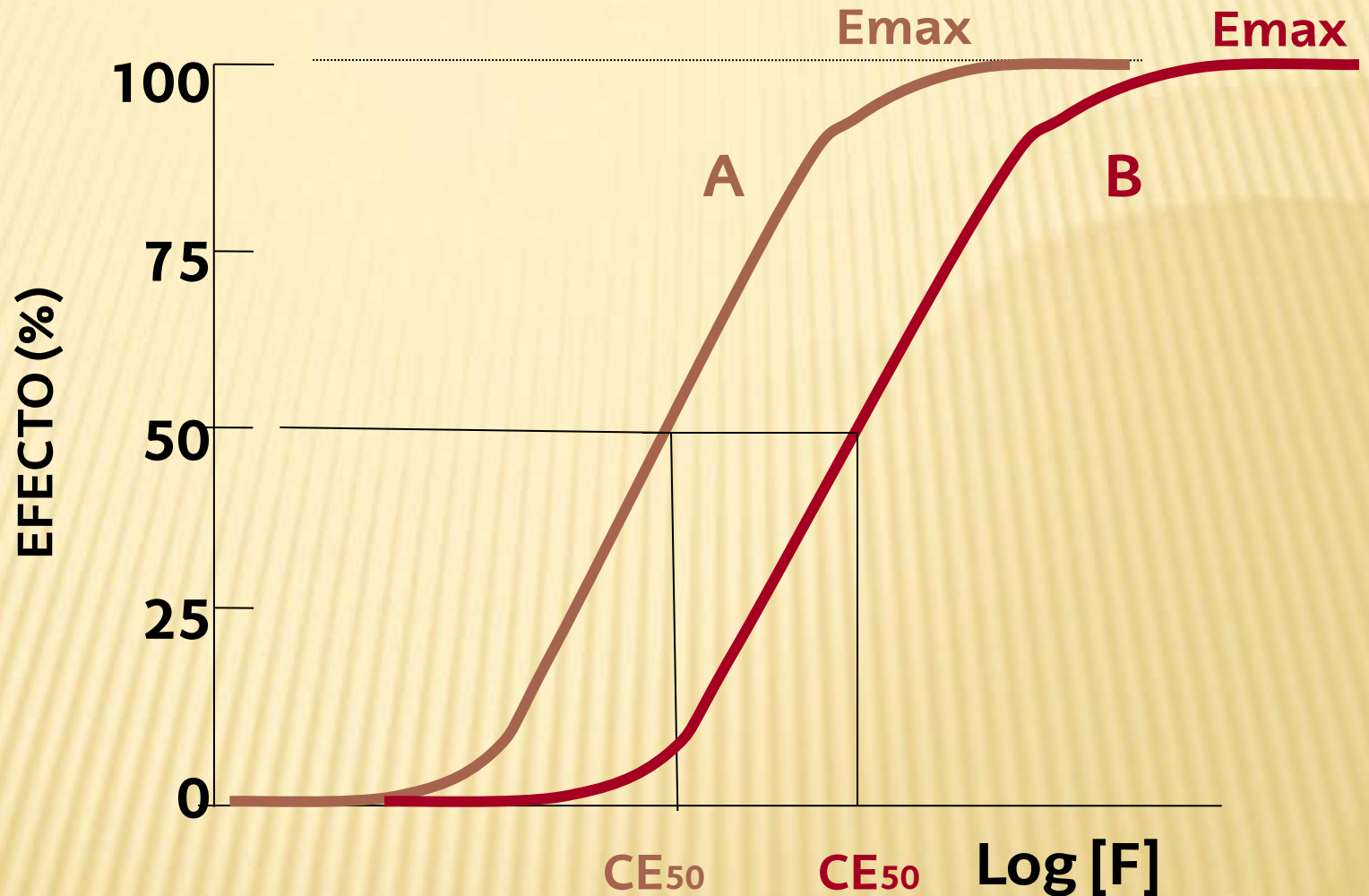
α \Rightarrow actividad intrínseca (eficacia)

CE_{50} \Rightarrow concentración eficaz 50 (potencia)*

$$E = \frac{\alpha E_{max} \times F}{CE_{50} + F}$$



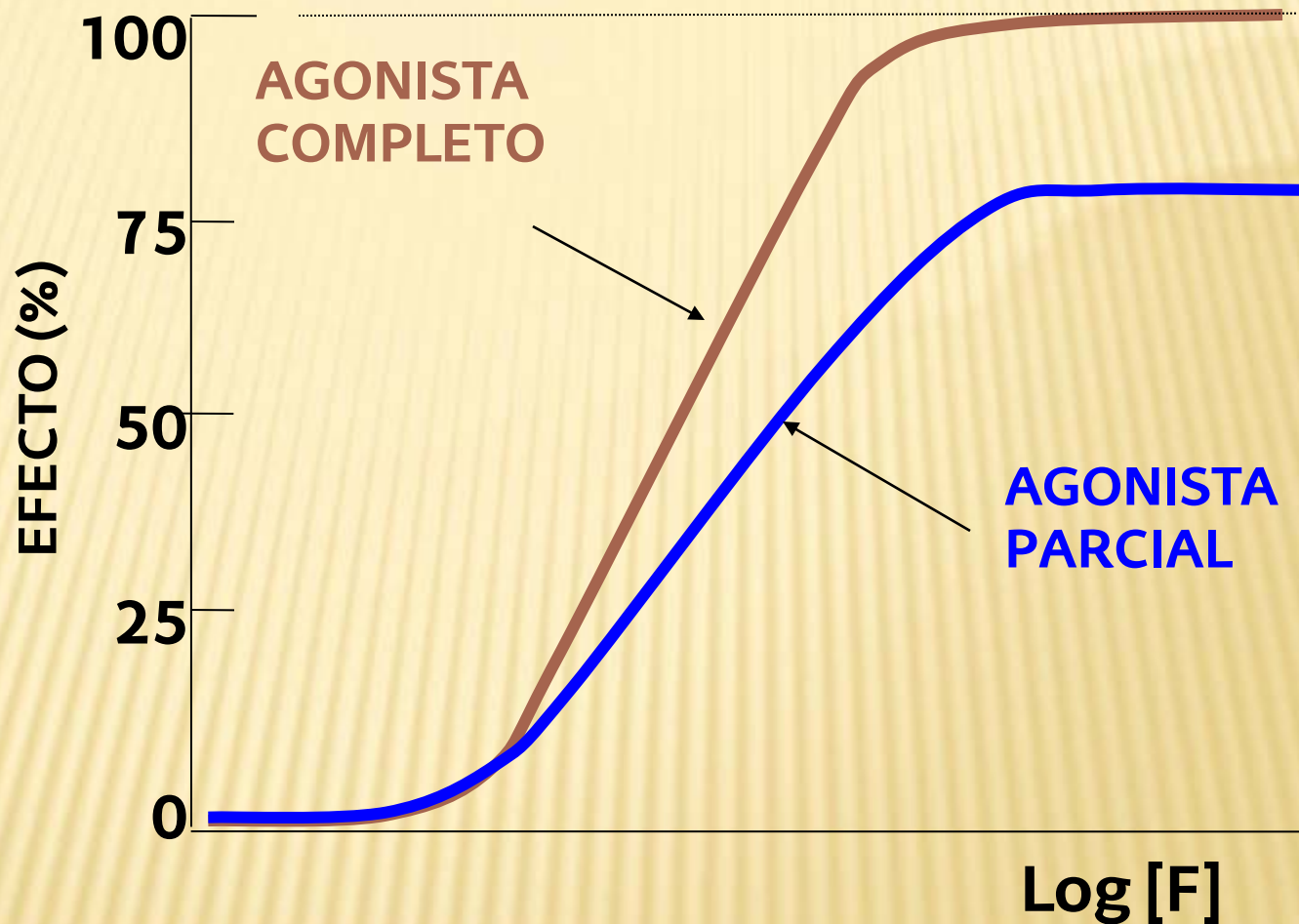
Concepto de Potencia (DE50) y eficacia (Emax)



A más potente que B ----> mayor afinidad

A y B son igualmente eficaces

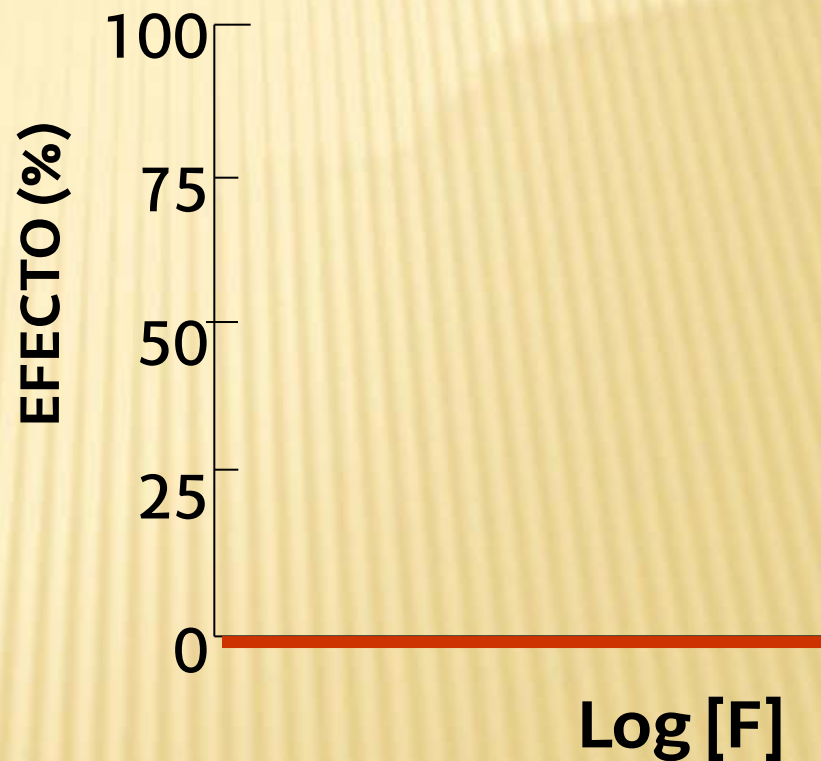
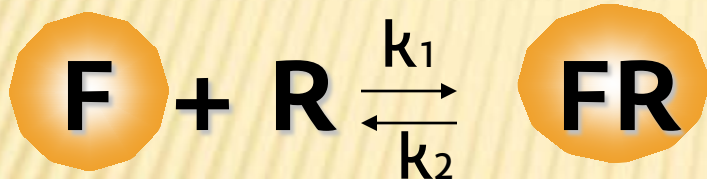
Agonista parcial



AGONISTA PARCIAL $\rightarrow 0 < \text{EFICACIA} < 1$

Antagonista

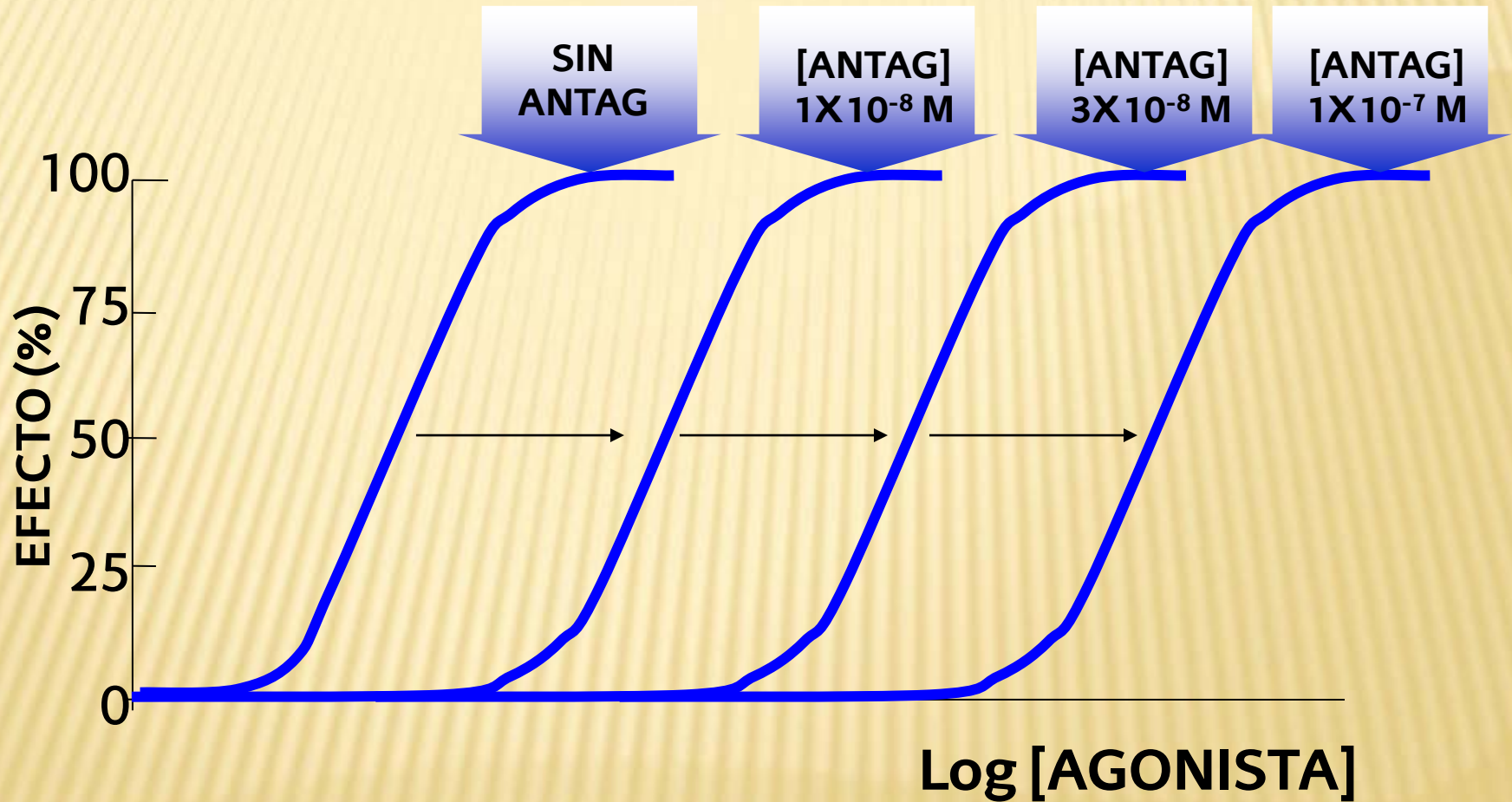
Ocupación
AFINIDAD



ANTAGONISTA → EFICACIA = 0

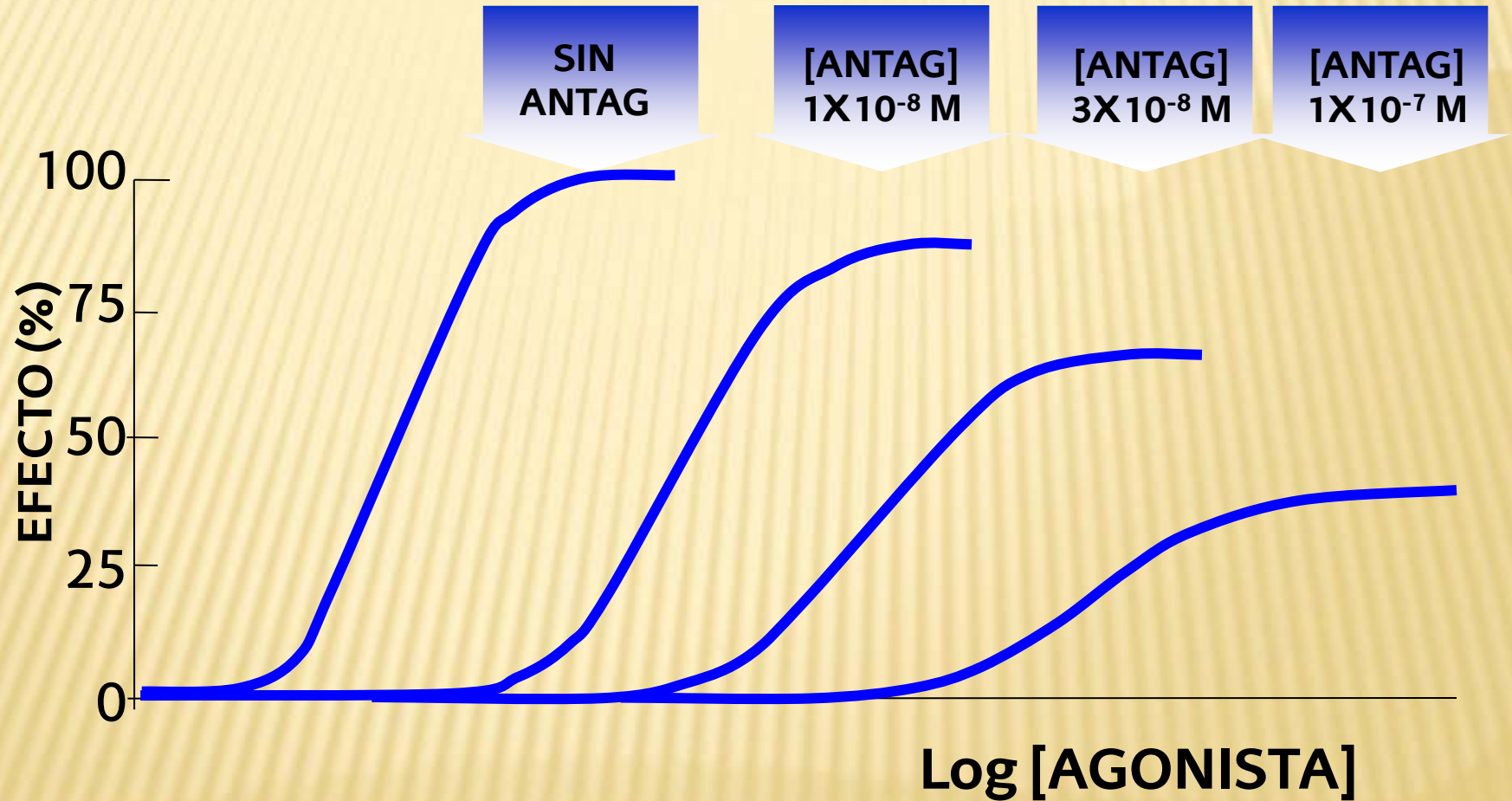
Antagonista competitivo reversible

Emax se mantiene
CE50 aumenta



Antagonista no competitivo

Antagonista competitivo irreversible



Regulación de receptores

Tolerancia: disminución de la intensidad de la respuesta a un fármaco cuando se repite la misma dosis

Hay que aumentar la dosis del fármaco para mantener efecto inicial

Tolerancia se produce por:

a) causas farmacodinámicas:

- desensibilización de receptores (morfina)
- supersensibilización de receptores (propranolol)

b) causas farmacocinéticas:

- aumento de la capacidad de metabolización (fenobarbital)