

# 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.

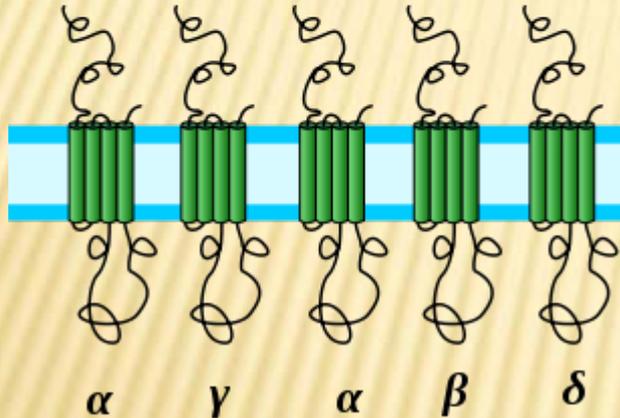
- ✓ Canales iónicos
  - **Receptores ionotrópicos- canales activados por ligando**
  - Canales voltaje-dependientes
  - Otros
  
- ✓ **Receptores acoplados a proteínas G**
- ✓ **Receptores con actividad enzimática**
- ✓ **Receptores intracelulares (nucleares)**
- ✓ Transportadores
- ✓ Enzimas
- ✓ Otros

# 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<sub>A</sub>, glicina, nicotínicos, 5HT<sub>3</sub>

Tetraméricos: NMDA, AMPA, KA

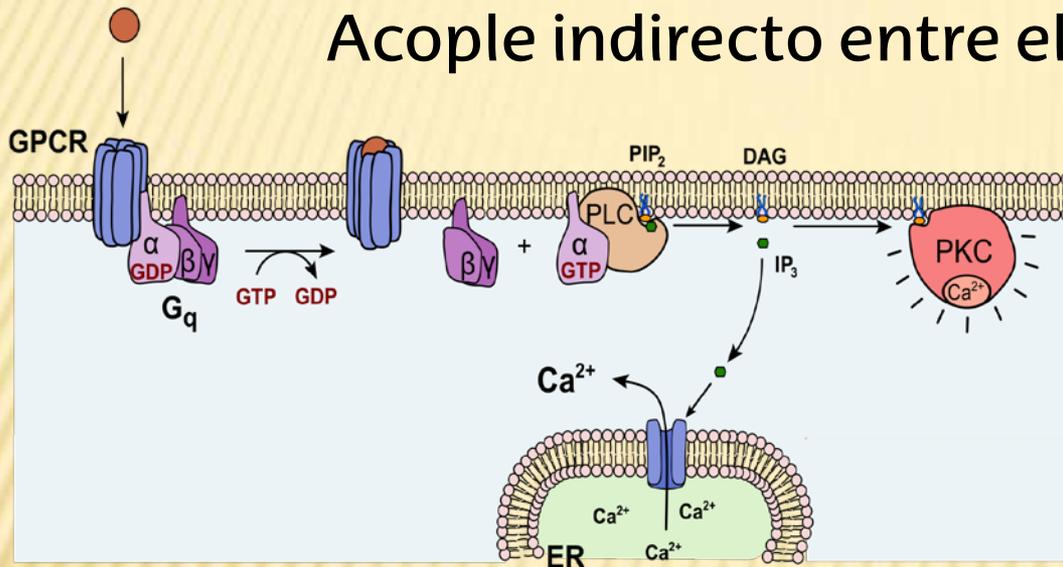
Triméricos: purinérgicos (P2X)

- 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 (PIP<sub>2</sub>) y los productos resultantes son el inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) 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
- $\beta$  no selectivos : propranolol antihipertensivo, antiarrítmico, ansiedad

## ✓ Antagonistas dopaminérgicos: haloperidol → antipsicótico, neuroléptico

## ✓ Antagonistas histaminérgicos:

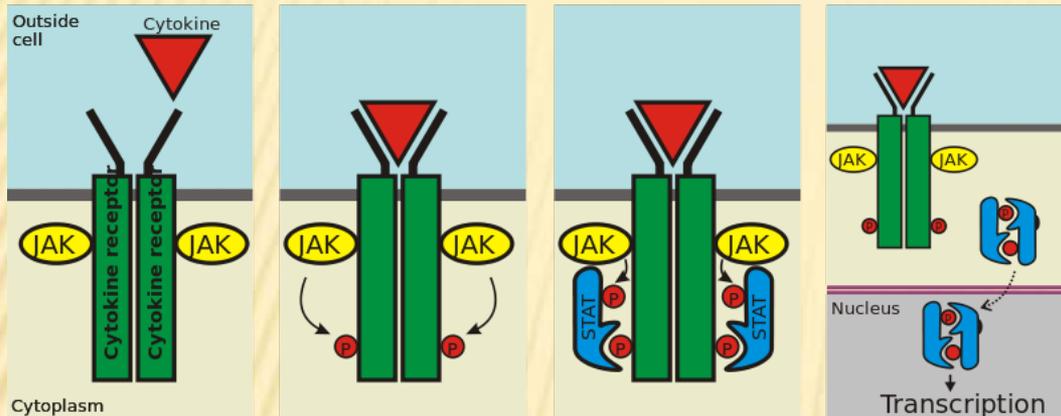
- Anti H1: clorfeniramina → alergias(rinitis.), anticinetósico
- Anti H2: ranitidina → antiulceroso

## ✓ 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.

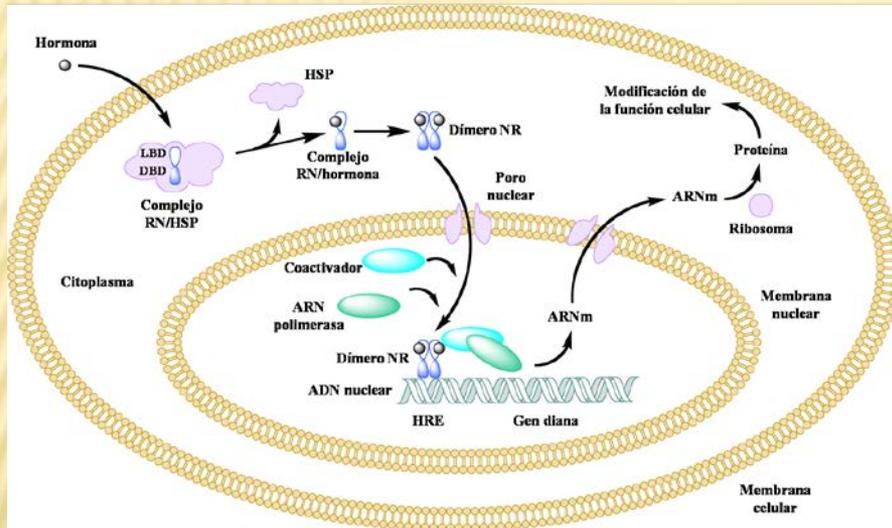
- Dímeros
- Actividad enzimática propia
  - Autofosforilación (TK)
  - "Proteína G" mediadora: Ras
  - Señalización proteínas por MAPK
- Actividad enzimática asociada
  - Fosforilación: tirosin kinasas (JAK)
  - Señalización JAK-STAT -dímero
  - Pasan al núcleo y unen ADN

- 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

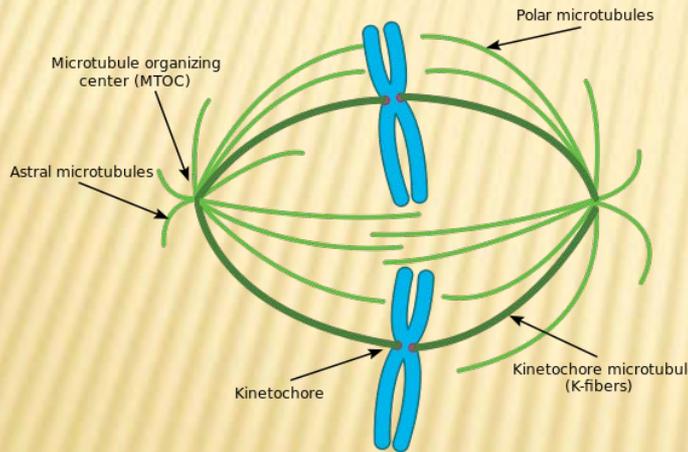


**Mecanismo de acción de receptores nucleares de tipo I.** En ausencia de ligando el receptor se encuentra en el citosol. La unión del ligando promueve la disociación de las proteínas HSP, la dimerización y translocación al núcleo donde se une a secuencias específicas de ADN, conocidas como elementos 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

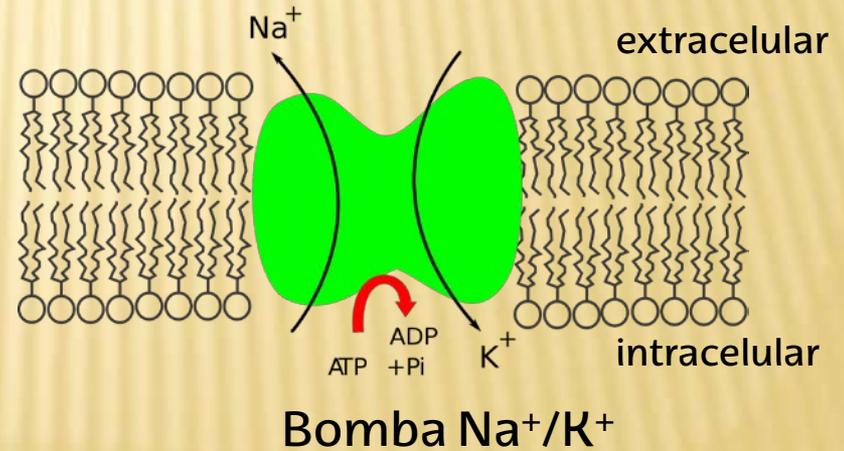
# Otras dianas farmacológicas:

- Enzimas: COX, xantinoxidasa, colinesterasa, ECA, ...
- Estructuras celulares: ADN, microtúbulos...
- Transportadores: bomba protones, NAT, SERT, bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ...
- 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](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Spindle_apparatus.svg)



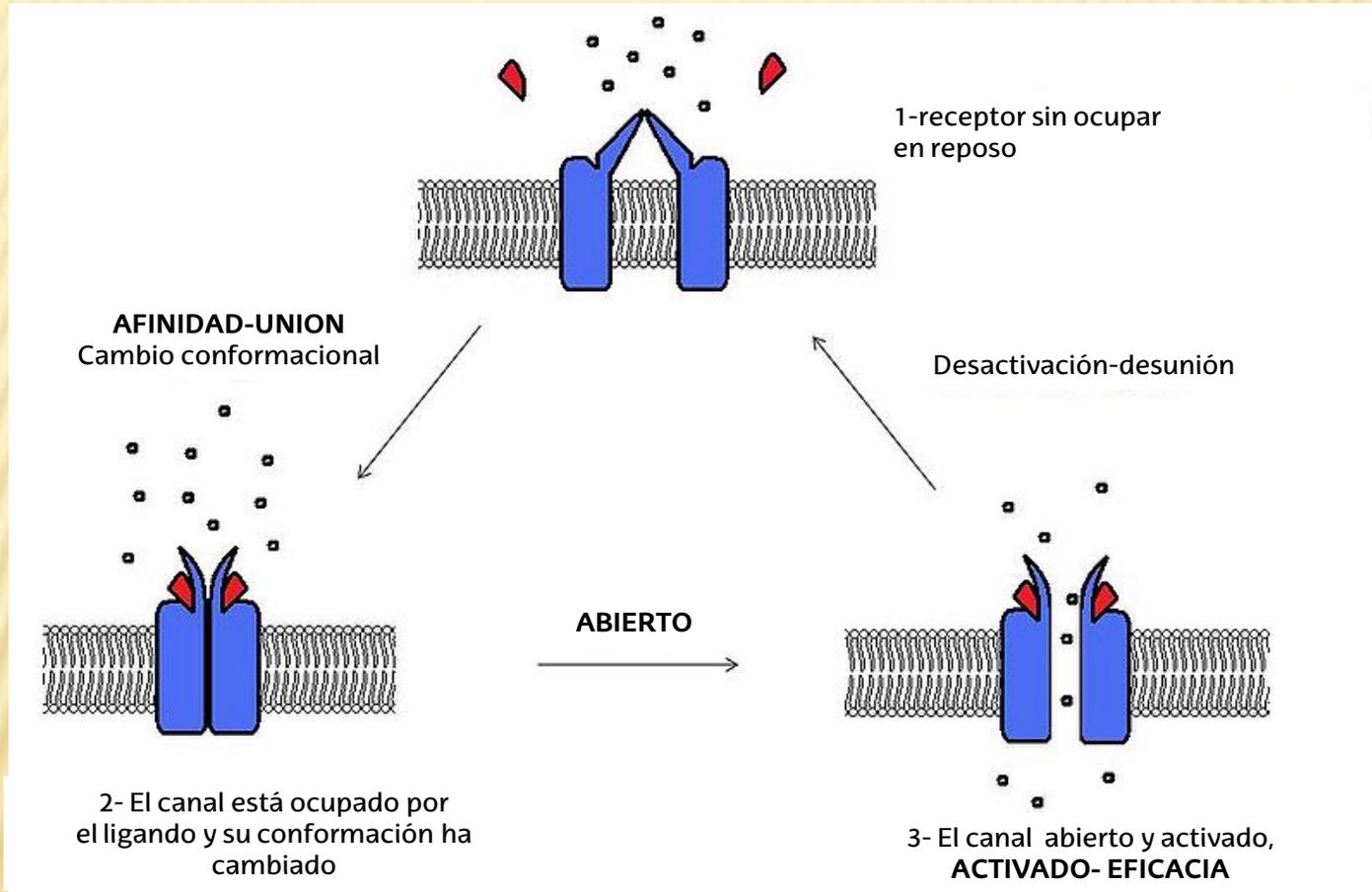
## Bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+$

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

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

## Clasificación según la actividad intrínseca $\alpha$ 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

$$0 < \alpha < 1$$

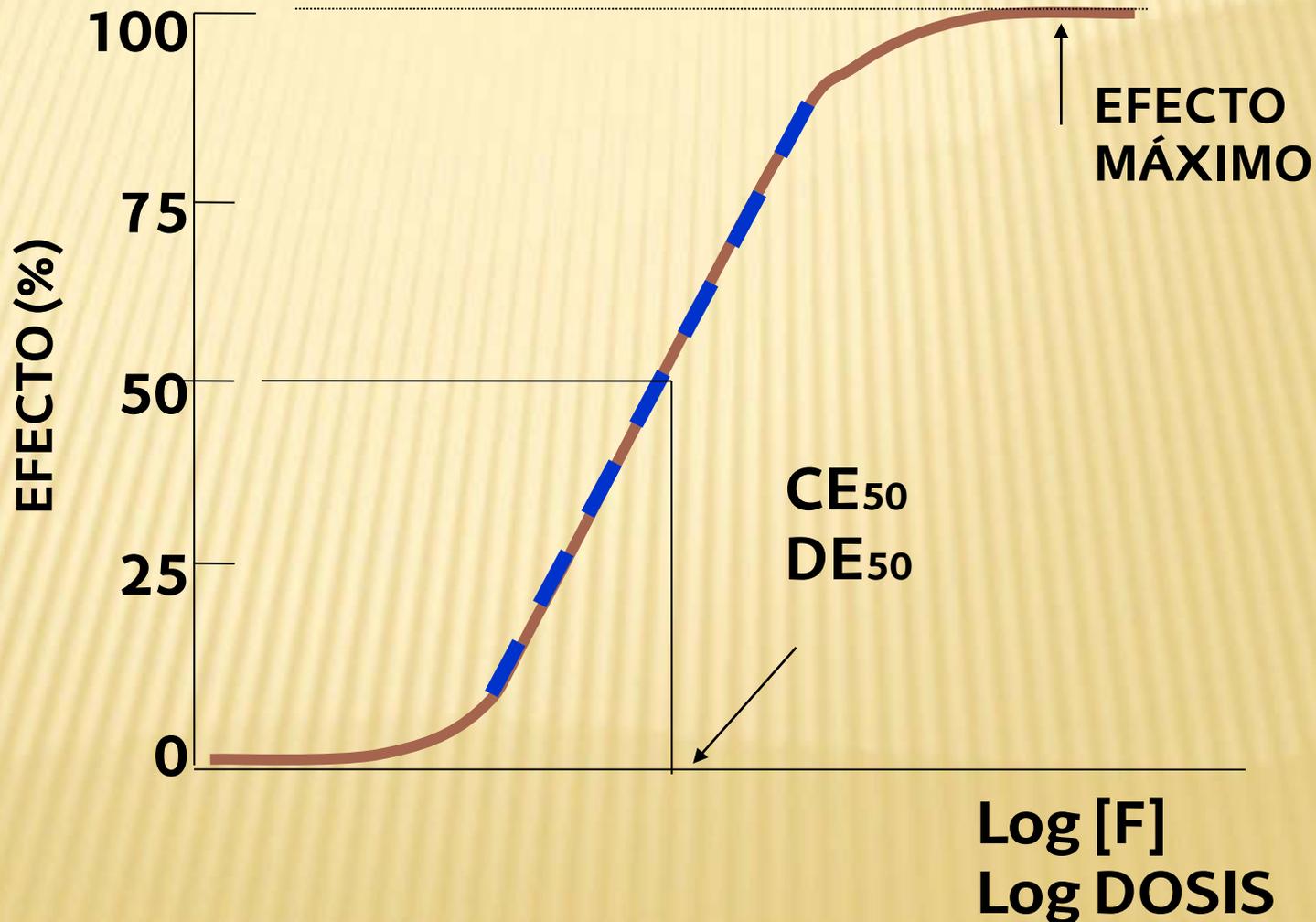
# Relación dosis-respuesta

$E_{max}$   $\Rightarrow$  efecto máximo

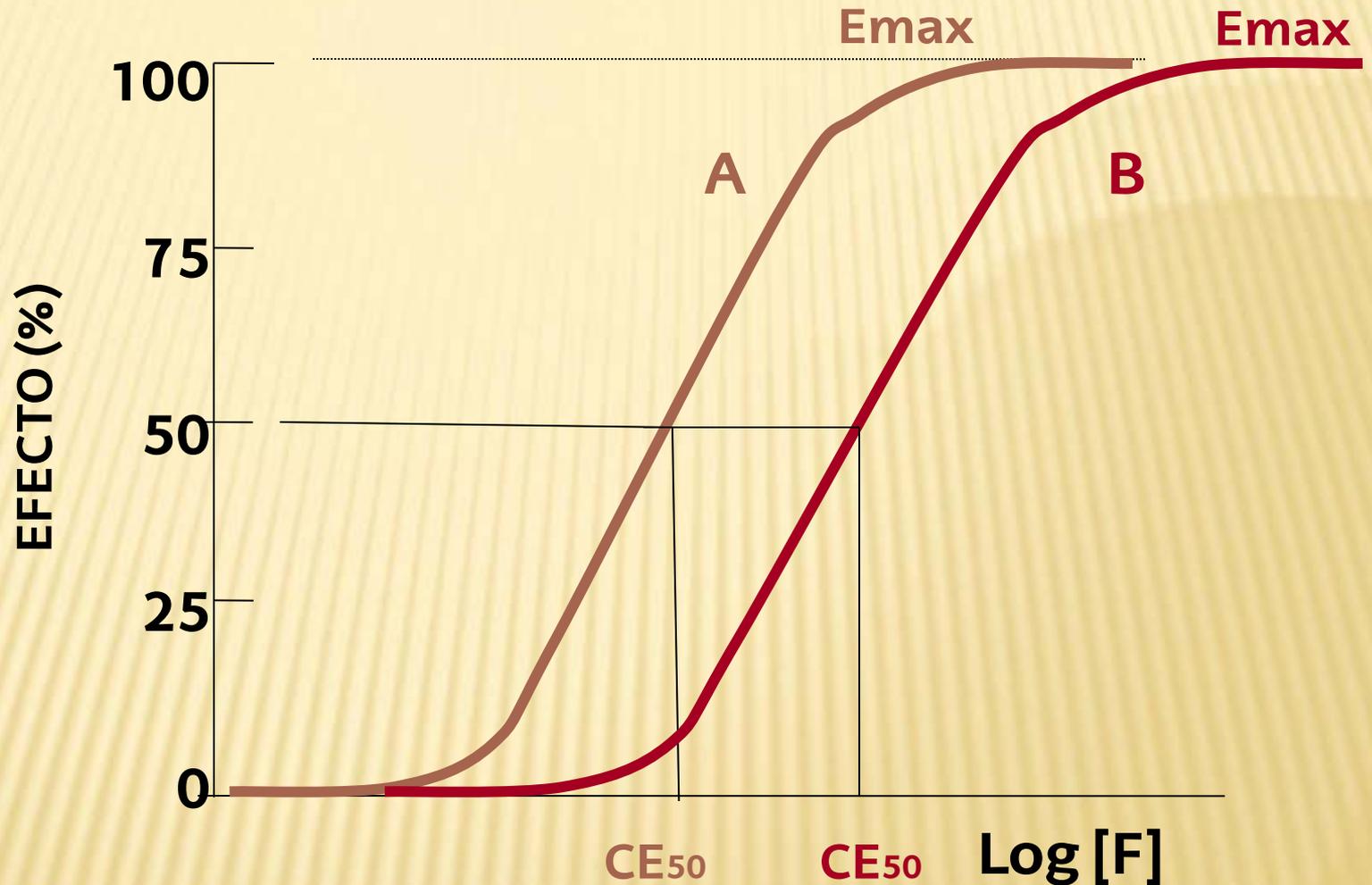
$\alpha$   $\Rightarrow$  actividad intrínseca (eficacia)

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

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



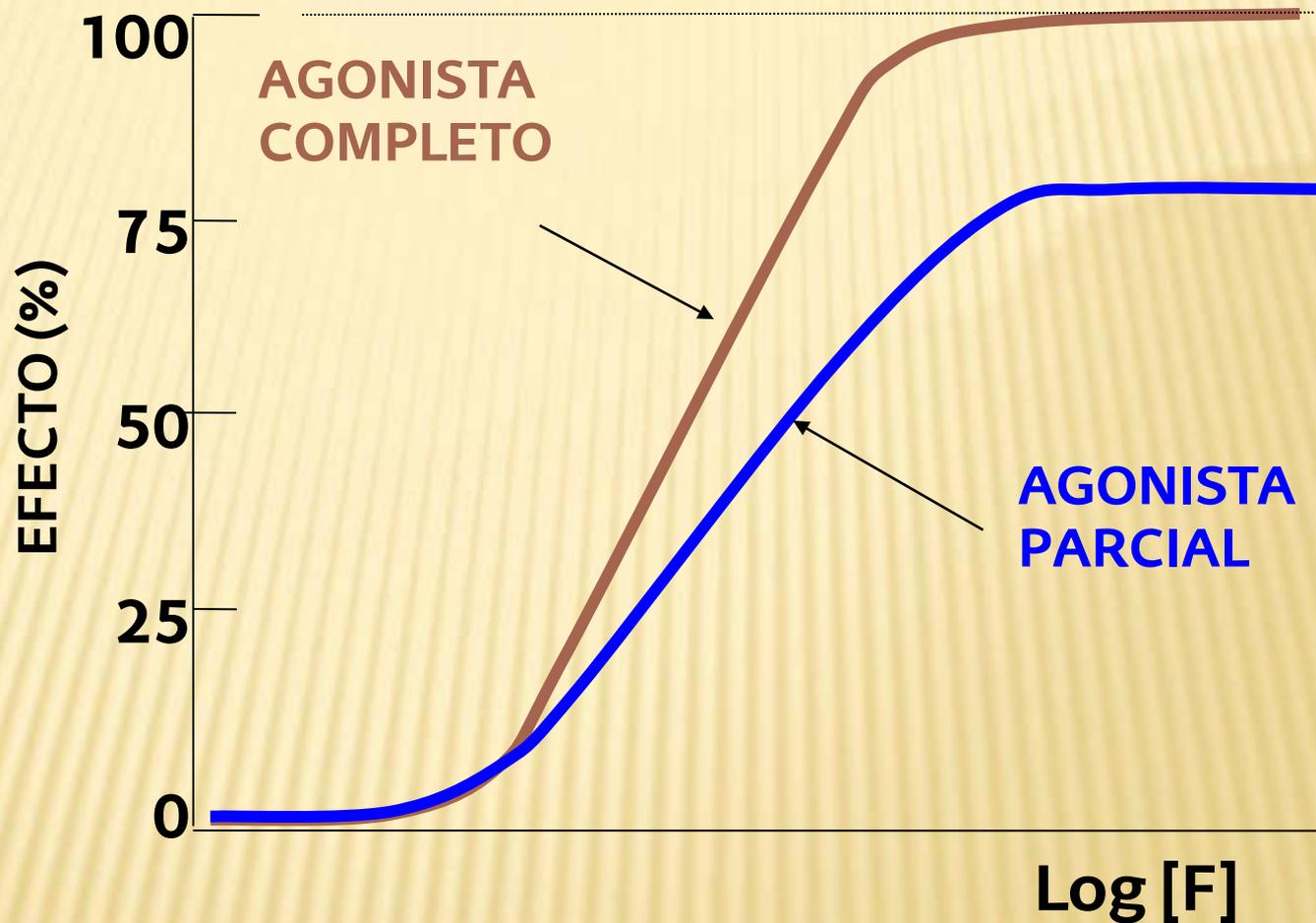
# Concepto de Potencia (DE50) y eficacia (Emax)



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

A y B son igualmente eficaces

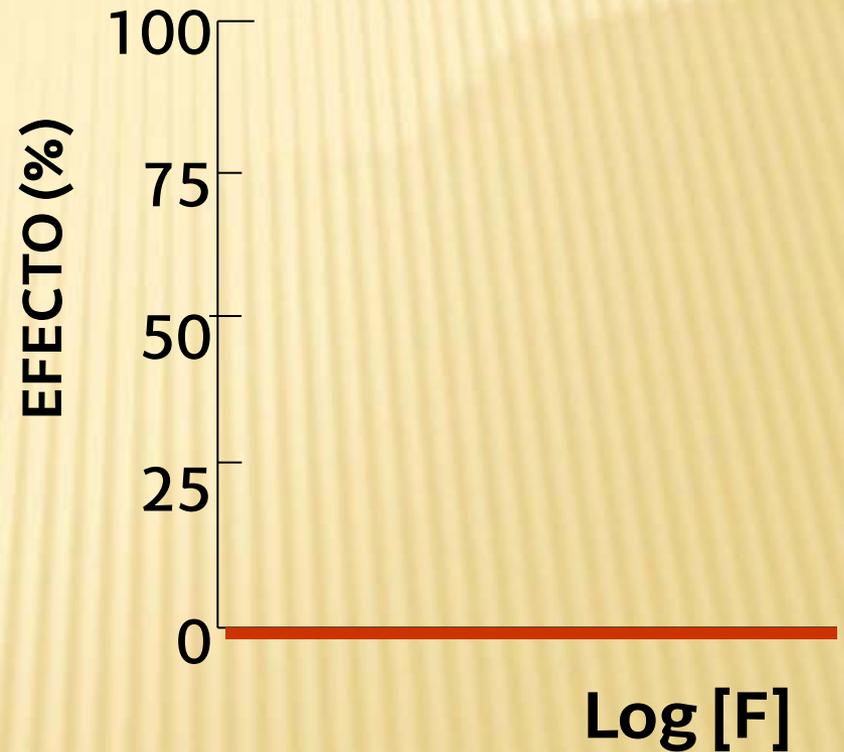
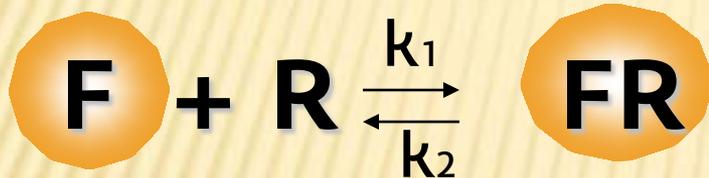
# Agonista parcial



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

# Antagonista

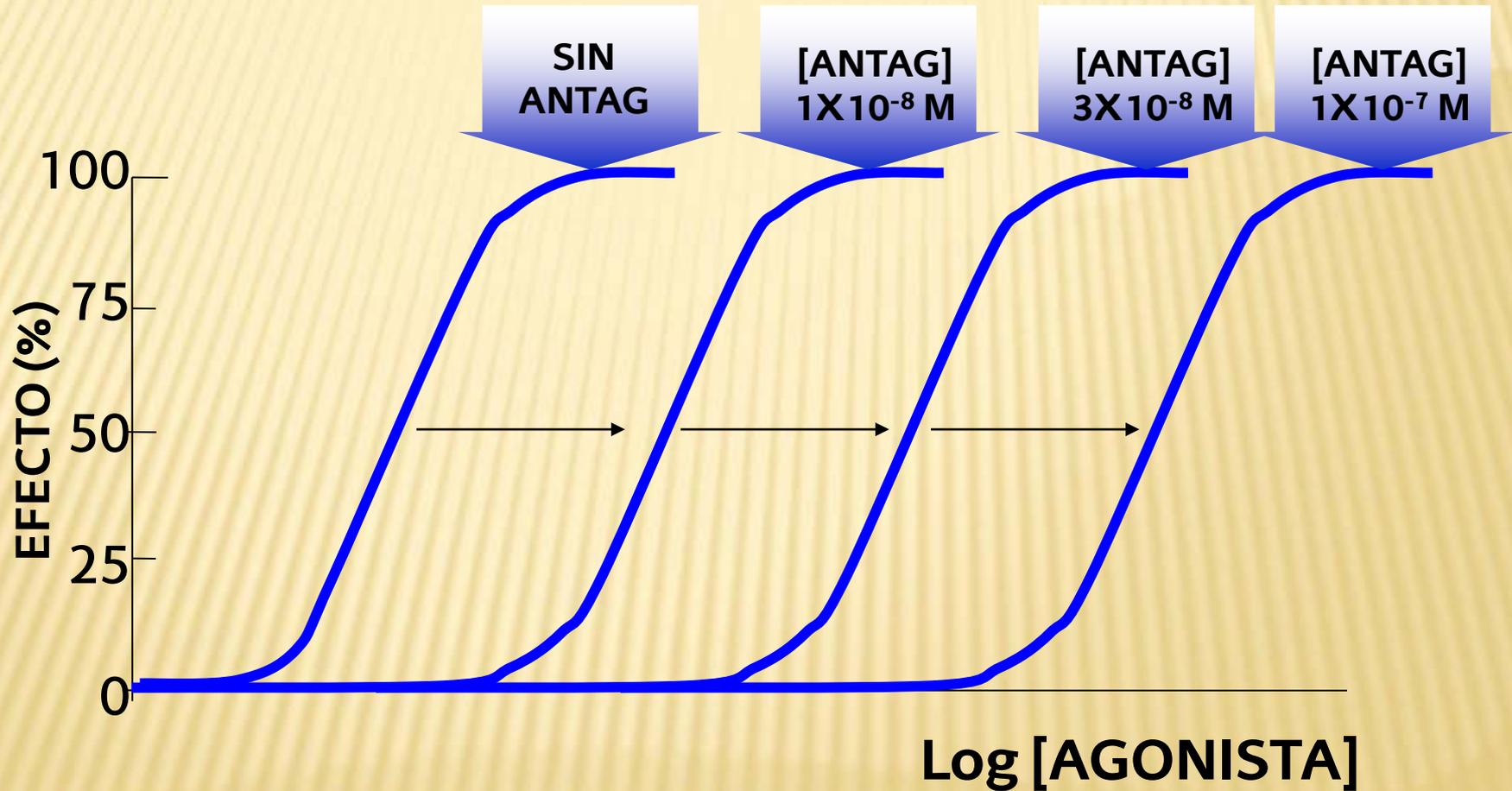
Ocupación  
AFINIDAD



ANTAGONISTA → EFICACIA = 0

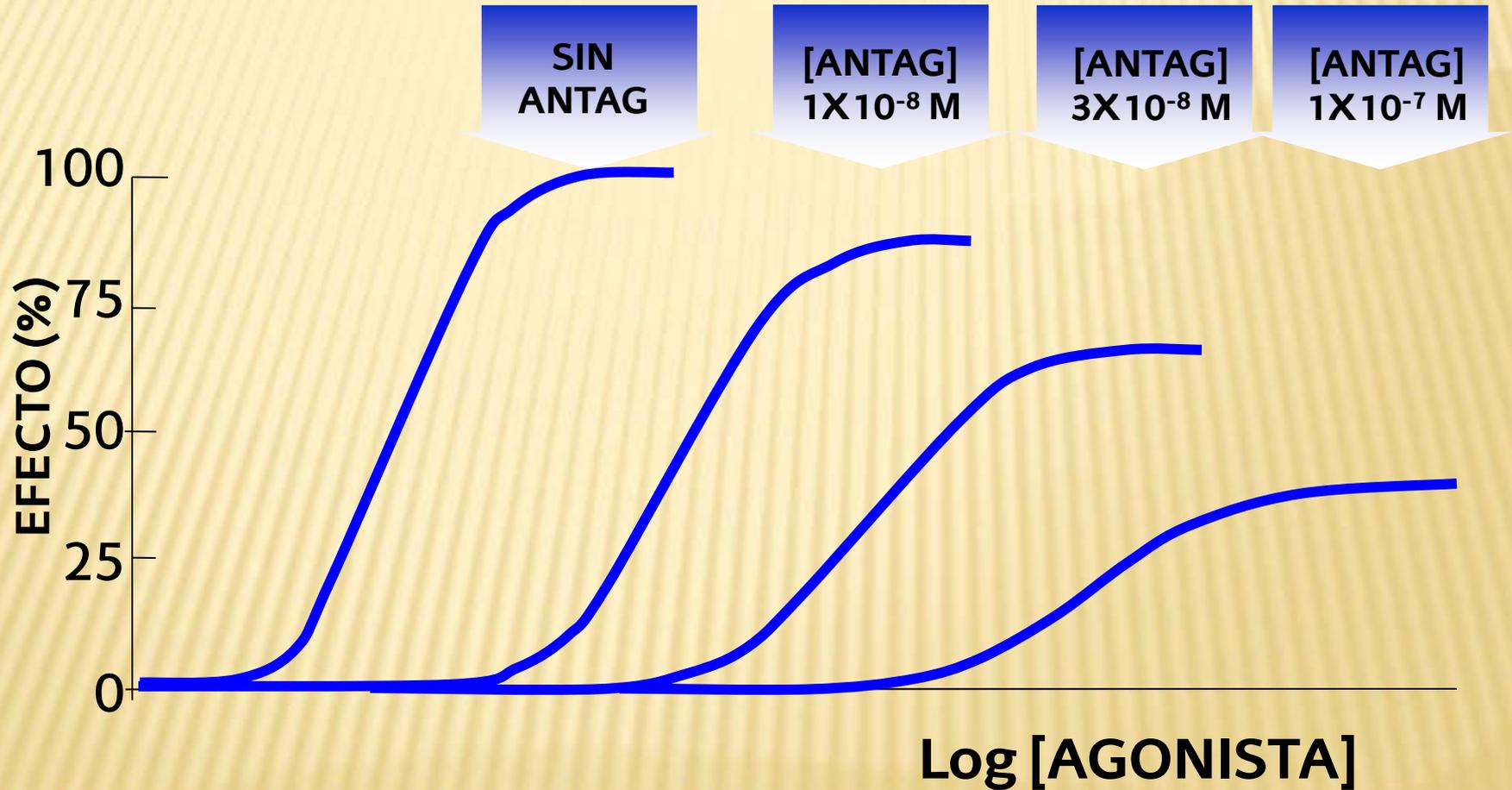
# Antagonista competitivo reversible

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)