CEU
Universidad
San Pablo

BLOQUE 1: FARMACOLOGÍA GENERAL

TEMA 2. MECANISMOS GENERALES DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS. FARMACODINAMIA. DIANAS FARMACOLÓGICAS. RECEPTORES PARA FÁRMACOS. ESTUDIO DE LA UNIÓN FÁRMACO-RECEPTOR. PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS

- Dianas farmacológicas
- Concepto de receptor como diana
- Estudio de la interacción fármaco-receptor --- mecanismos implicados en la transducción de la señal --- efecto farmacológico
- Parámetros farmacodinámicos

BIBLIOGRAFÍA

- Farmacología en Enfermería. Teoría y casos prácticos. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2020)

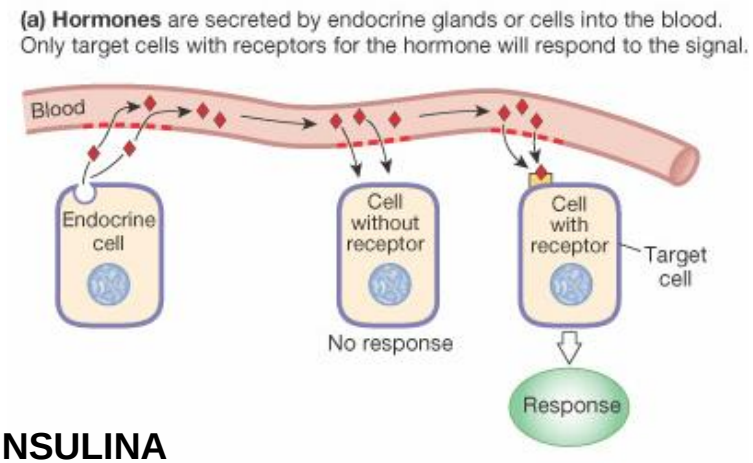
MEDIADORES ENDÓGENOS

DEFINICIÓN: Un mediador endógeno, es una molécula que actúa de forma específica sobre una diana (como un receptor) y da lugar a una respuesta fisiológica.

Pueden ser:

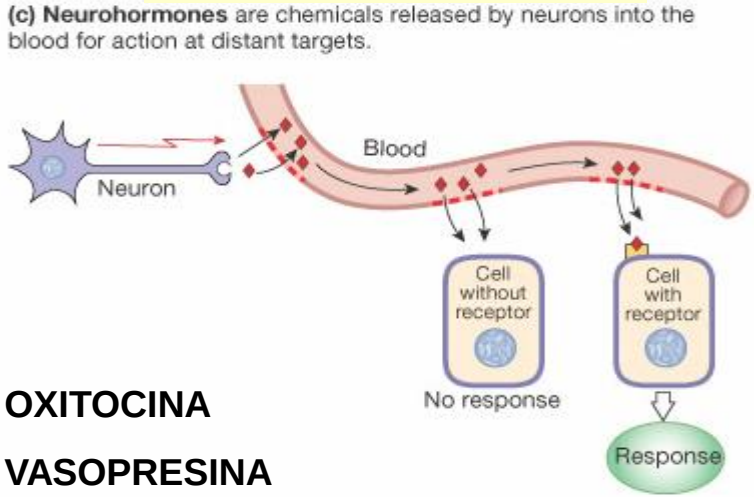
1. Neurotransmisores
2. Hormonas (*endocrina, neurocrina, paracrina y autocrina*)
3. Autacoides (hormonas locales: histamina, PG, tromboxano, leucotrienos)

HORMONAS



INSULINA

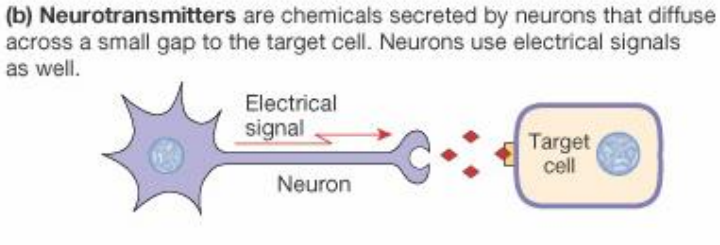
NEUROHORMONAS



OXITOCINA

VASOPRESINA

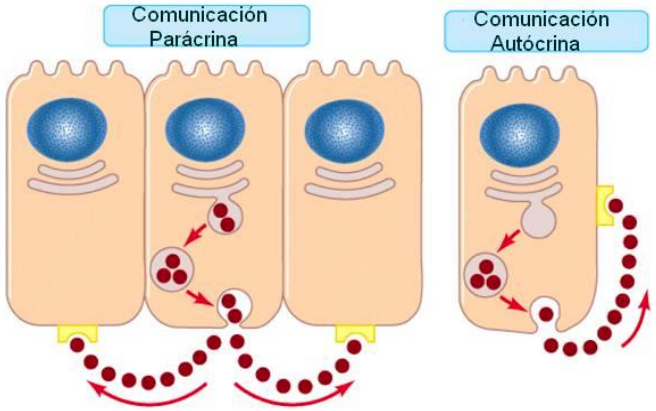
NEUROTRANSMISORES



NORADRENALINA

ACETILCOLINA

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



ÓXIDO NÍTRICO

HISTAMINA

- **Dianas fisiológicas (“farmacológicas”)**:

  Es una molécula a la que el **ligando endógeno** o el **fármaco** se une selectivamente para dar lugar a un efecto fisiológico o farmacológico, respectivamente.

  Características de esta unión:

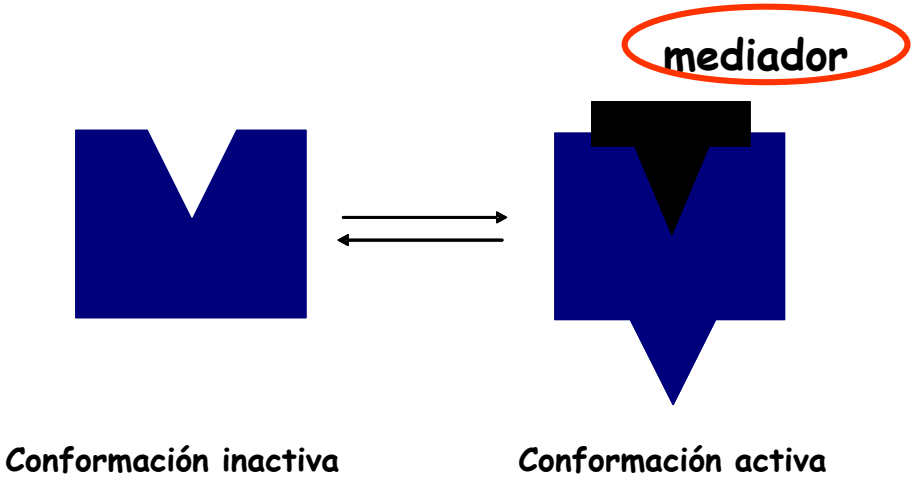
  - **Específica** (especificidad biológica y química)
  - **Saturable**
  - **Alta afinidad**
  - **De tipo reversible (así lo hacen la mayoría de los fármacos)**

El RECEPTOR COMO DIANA:

1.- Se une un mediador endógeno

2.- Se induce un cambio conformacional en su estructura (se activa el receptor)

- **Su FUNCIÓN** se relaciona con su **CONFORMACIÓN**.
- Los receptores están en **EQUILIBRIO DINÁMICO** entre la conformación activa e inactiva



Una conformación activa pone en marcha una serie de mecanismos intracelulares: **mecanismos de transducción, es decir, activación de una vía intracelular de señalización**

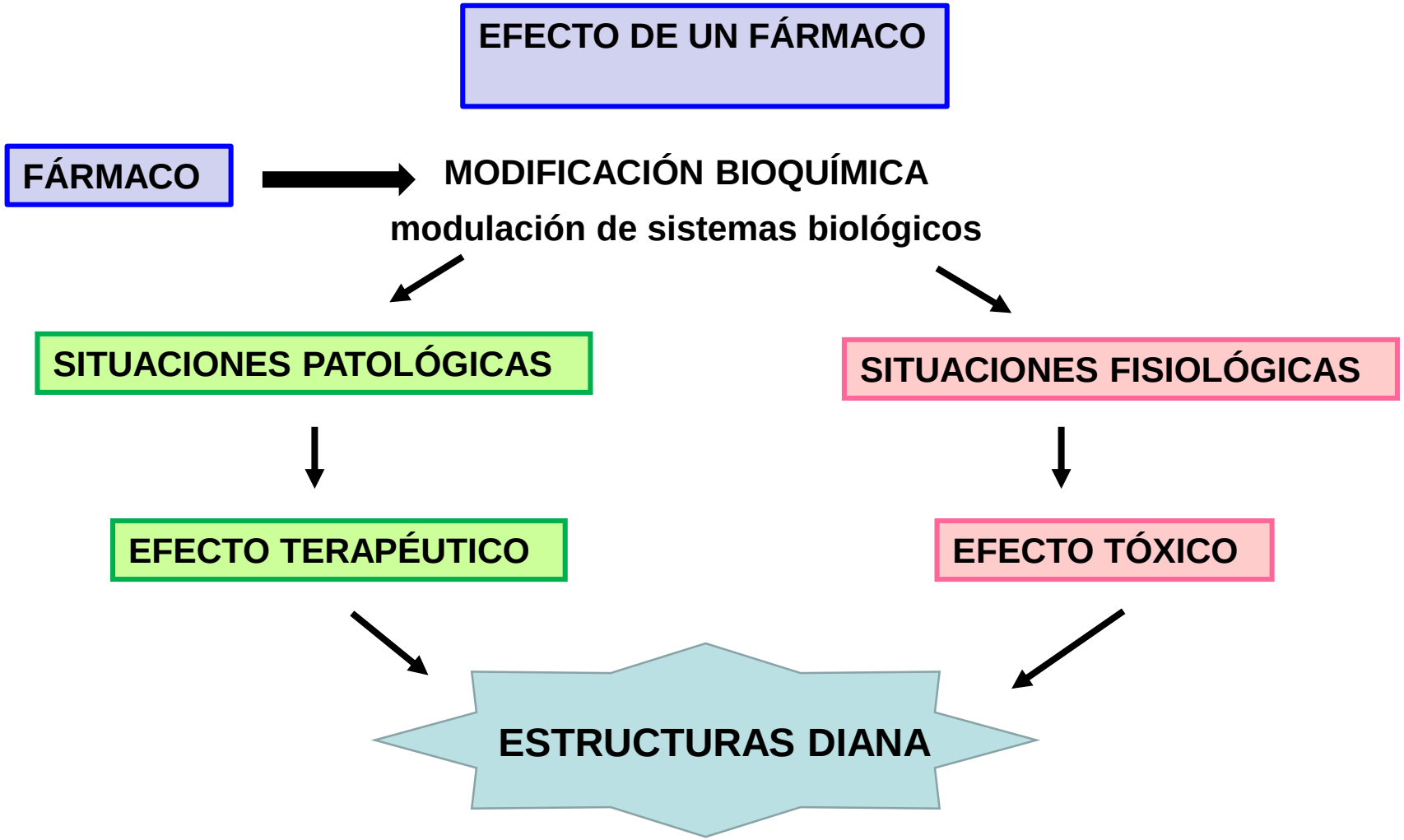
MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN, QUE DARÁN LUGAR A UN EFECTO

3 pasos:

1.- Reconocimiento: interacción específica (estructural) entre el ligando (endógeno o exógeno) y el receptor.

2.- Transducción: modificaciones celulares y moleculares desencadenadas por esta asociación. Activación de 2º mensajeros. Amplificación de la señal.

3.- Respuesta funcional: efecto observable consecuencia de la modificación de eventos bioquímicos


EFECTO DE UN FÁRMACO
FÁRMACO
MODIFICACIÓN BIOQUÍMICA
modulación de sistemas biológicos
SITUACIONES PATOLÓGICAS
SITUACIONES FISIOLÓGICAS
EFECTO TERAPÉUTICO
EFECTO TÓXICO
ESTRUCTURAS DIANA

FARMACODINAMIA

DEFINICIÓN: Estudia la relación entre la **concentración del fármaco** en su lugar de acción y el **efecto farmacológico** que produce en el/los órgano/s.

ESTUDIA:

- **¿Qué hacen los fármacos?**, es decir, su acción y sus efectos
- **¿Cómo lo hacen a nivel molecular?**, es decir, su mecanismo de acción

Solamente sabiendo qué hacen y cómo ejercen sus acciones los fármacos podremos **utilizar EL MEJOR**

TIPOS DE DIANAS FARMACOLÓGICAS (son las mismas que las dianas fisiológicas)**:**

CLASIFICACIÓN:

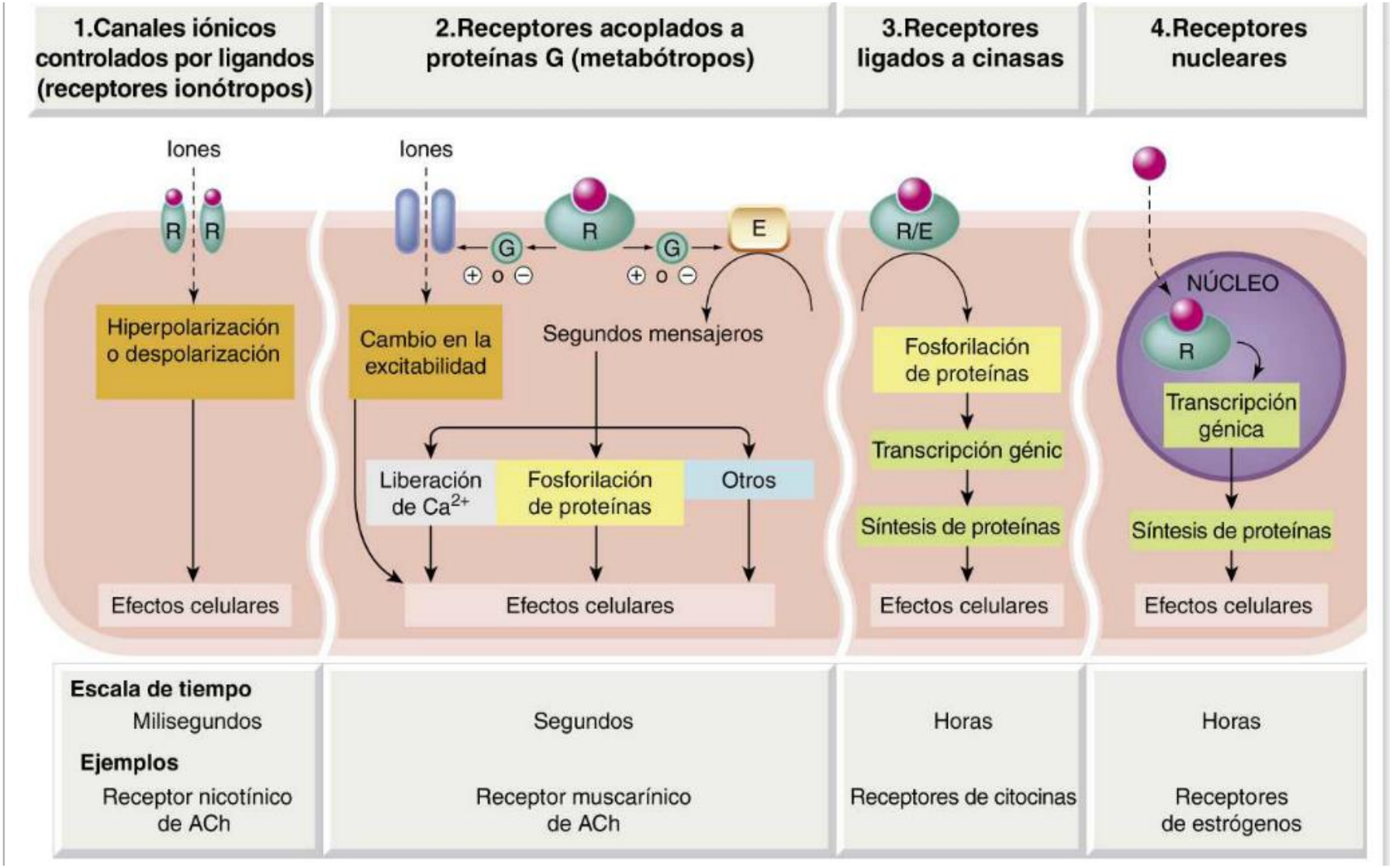
1. RECEPTORES:

- ✓ Canales iónicos y canales iónicos activados por ligando
- ✓ Receptores acoplados a proteínas G
- ✓ Receptores con actividad enzimática
- ✓ Receptores intracelulares o nucleares

2. OTRAS DIANAS:

- ✓ Proteínas transportadoras
- ✓ Enzimas
- ✓ Material genético (ADN, ARN)

TIPOS DE RECEPTORES



Tomado de Rang y Dale. (2016). Farmacología

RECEPTORES de clase 1: CANALES IÓNICOS

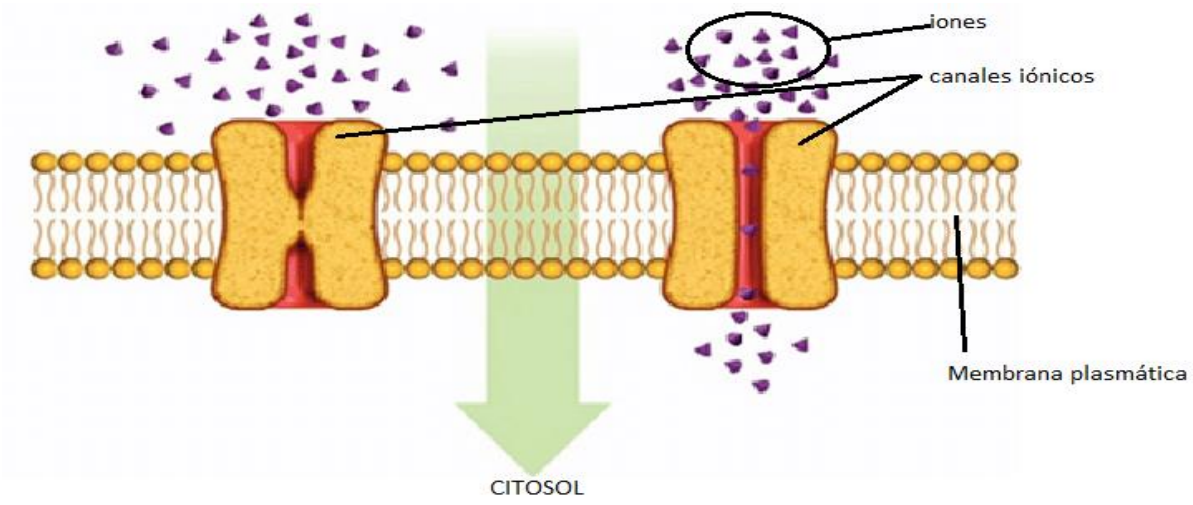
Características:

1) Permiten el flujo de iones a velocidades muy altas: **conductancia (nº iones/U tiempo)**

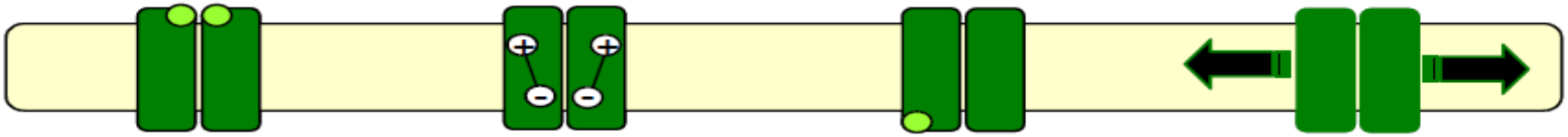
2) Son **selectivos**

Estructura:

Son proteínas que atraviesan la bicapa lipídica y forman un poro



Tipos de canales iónicos (según el estímulo que los activa):



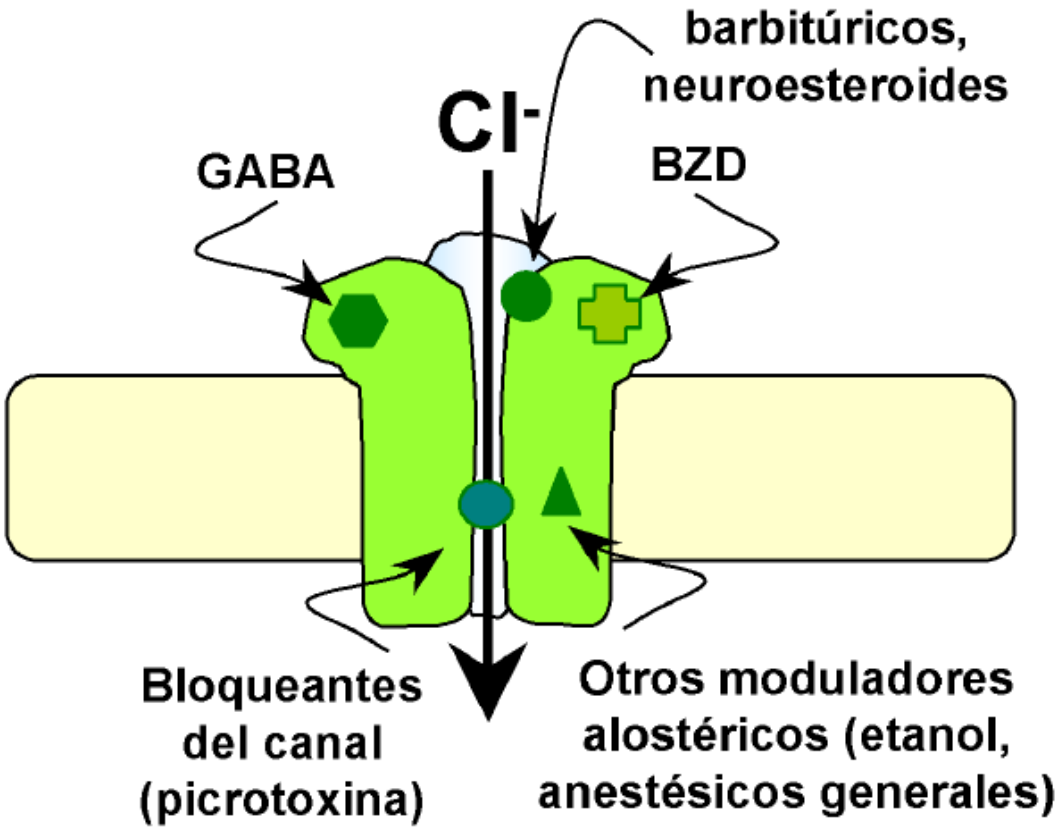
Activados por ligando (R. ionotrópicos):	Activados por voltaje:	Activados por segundos mensajeros:	Activados por estiramiento de la membrana
Nicotínico	Canales de Na^+	GMPc	
$GABA_A$	Canales de K^+	AMPc	
Glutamato	Canales de Ca^{2+}		
P_{2X}			
$5\text{-}HT_3$			
Glicina			

Tomado de Fernández-Alfonso M.S., Ruiz-Gayo M. (2005). Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica

A) Canales iónicos activados por ligando (receptores ionotrópicos)

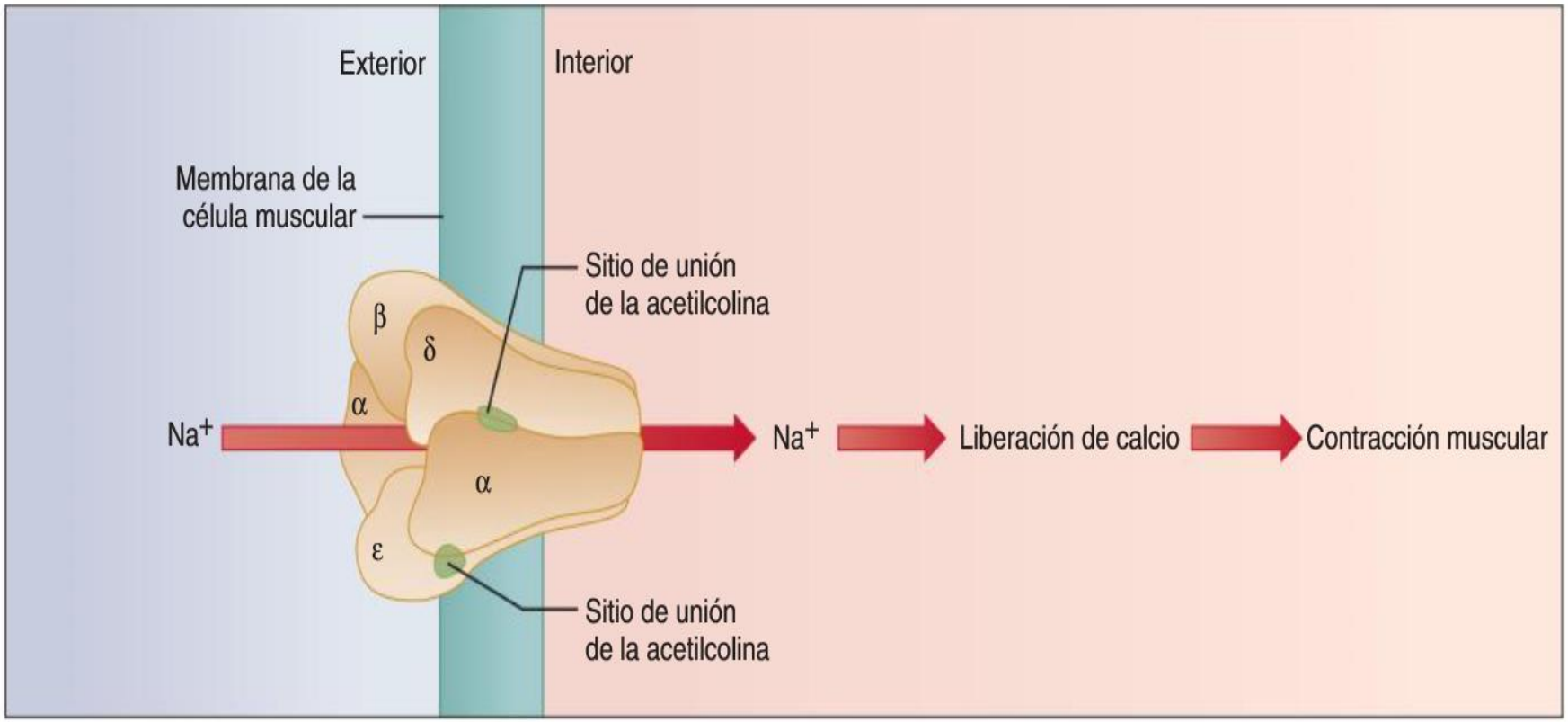
- Son receptores de membrana
- El receptor y el canal iónico forman parte de la misma proteína
- La unión del ligando endógeno específico con el receptor provoca un cambio en su conformación… CIERRE O APERTURA DEL CANAL
- Están implicados en la **transmisión sináptica rápida** (cuando el receptor se activa por el ligando la respuesta es inmediata, el tiempo de respuesta es de milisegundos)

RECEPTOR $GABA_A$ para BENZODIAZEPINAS (BZD)



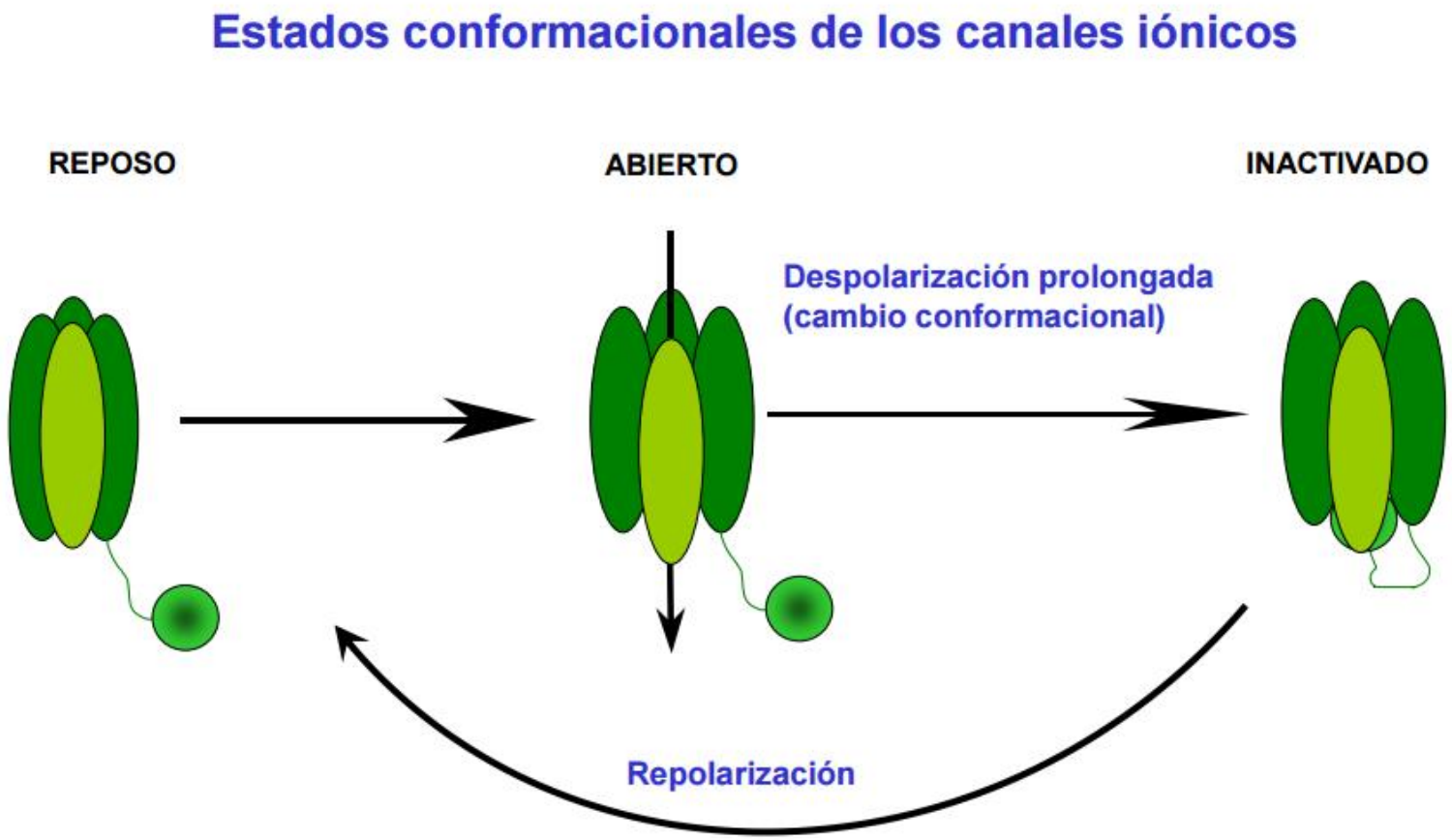
Tomado de Fernández-Alfonso M.S., Ruiz-Gayo M. (2005). Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica

RECEPTOR NICOTÍNICO PARA ACETILCOLINA EN LA PLACA NEUROMUSCULAR



Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

B) Canales iónicos activados por voltaje

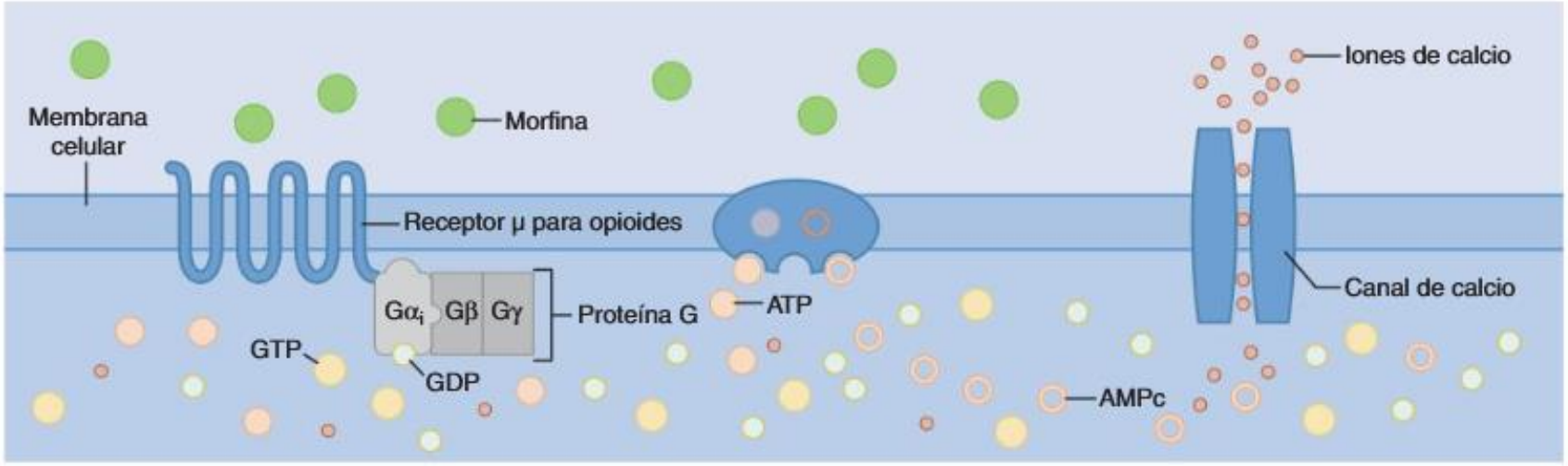


Tomado de Fernández-Alfonso M.S., Ruiz-Gayo M. (2005). Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica

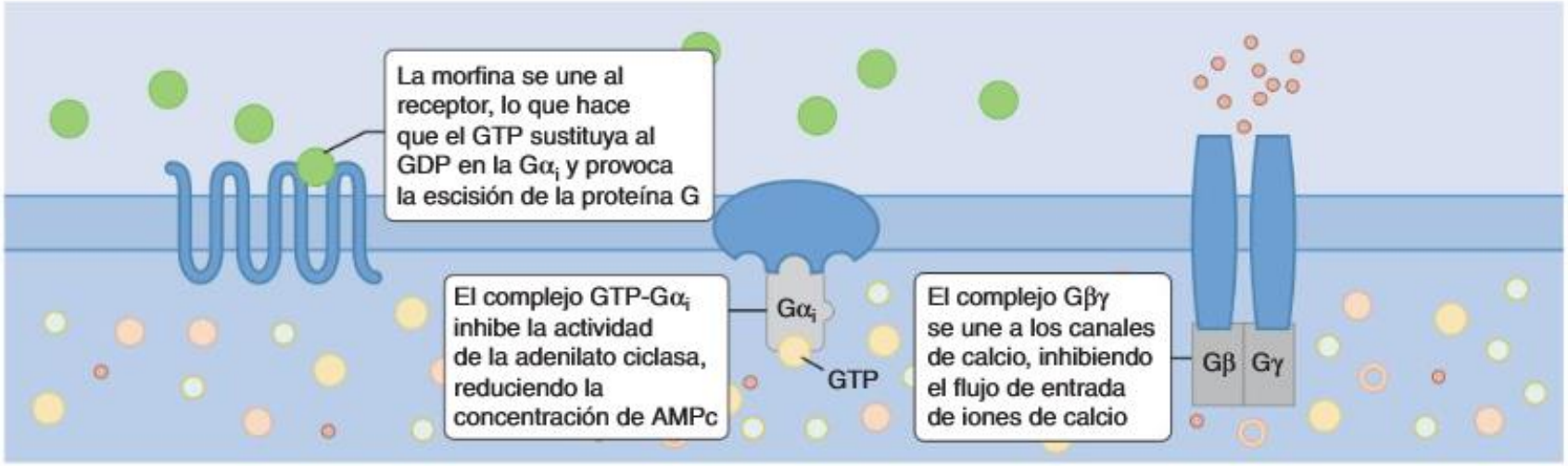
RECEPTORES de clase 2: receptores acoplados a proteínas G (receptores metabotrópicos)

- Son receptores de membrana
- Interactúan con otras proteínas de la membrana celular (las cuales se caracterizan por unirse a nucleótidos de guanina –GTP o GDP- (**PROTEÍNAS G**)
- Participan en la regulación de la mayoría de los procesos fisiológicos
- Transmiten casi un **80% de las señales de membrana**
- Responden a una gran variedad de ligandos
- Son **receptores más lentos** (el tiempo de respuesta es de segundos)

Receptor → Proteína G → Sistema Efector → 2º Mensajero



A

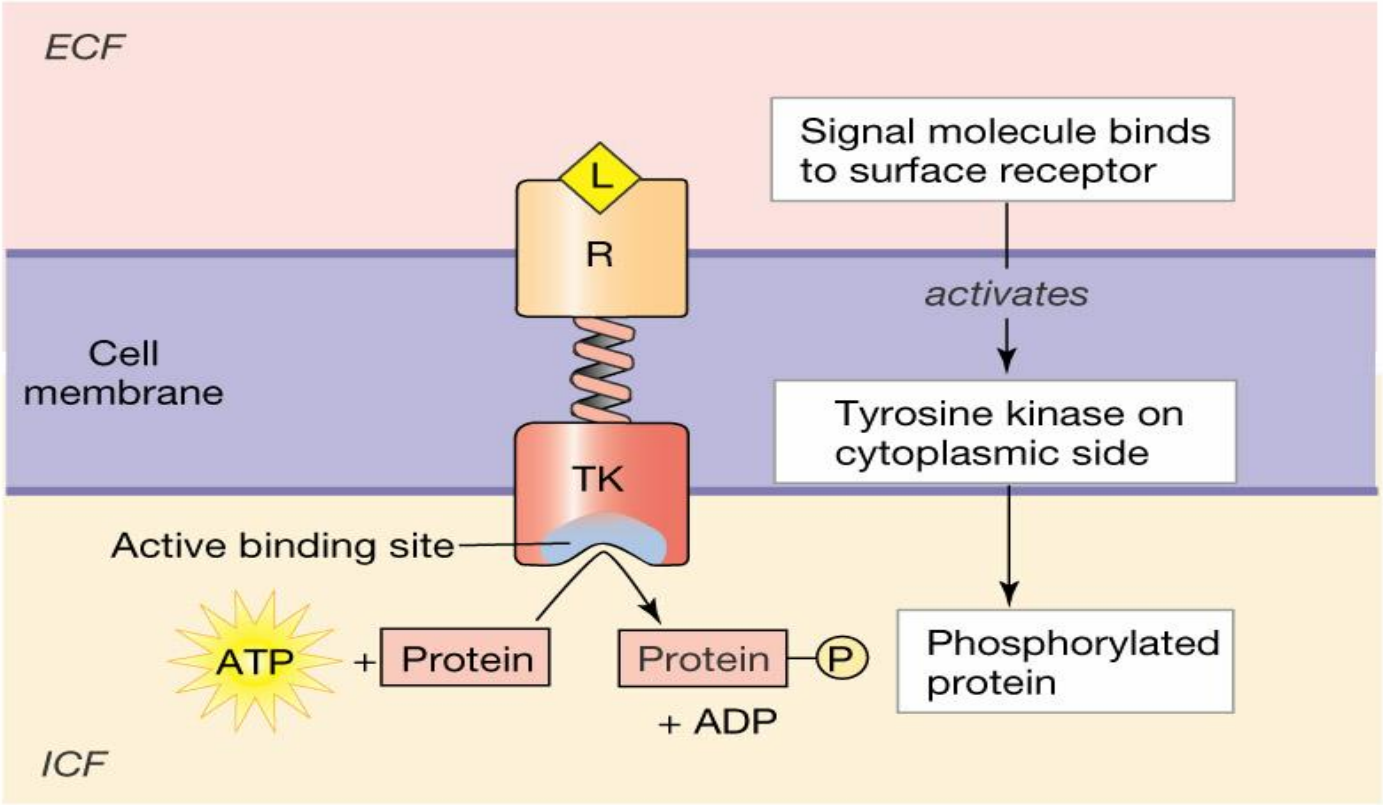


B

Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

RECEPTORES de clase 3: con actividad enzimática

Estos receptores poseen actividad enzimática tirosina-cinasa, serina-treonina-cinasa o guanililciclasa



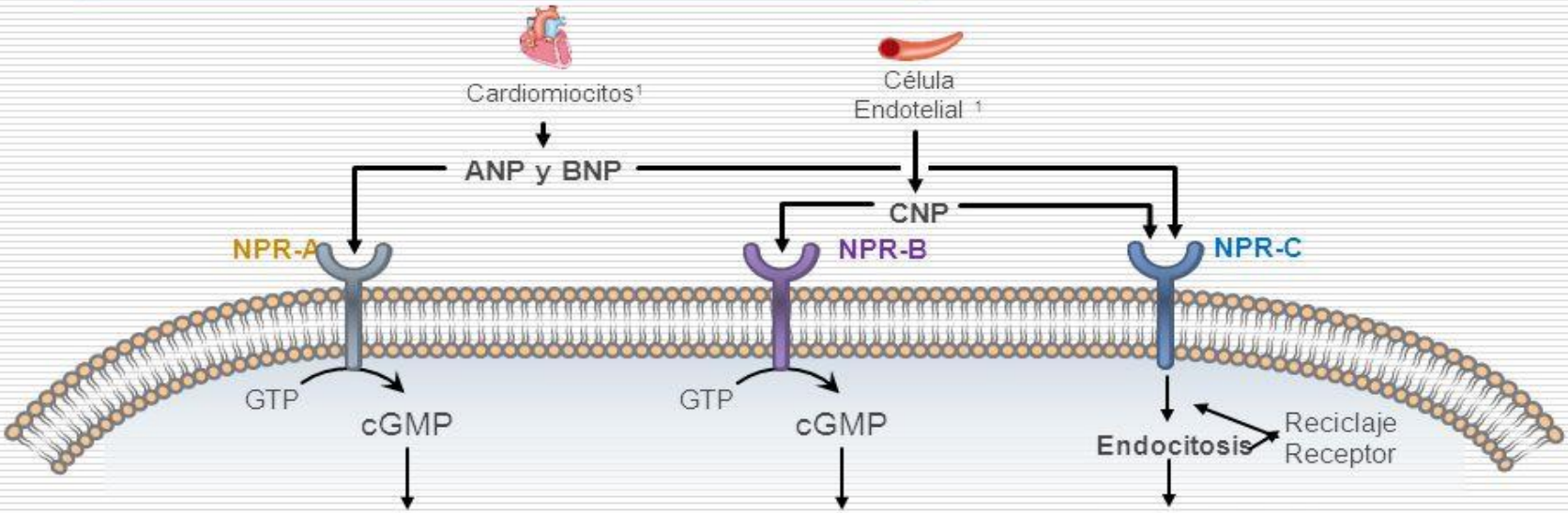
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- **Principales ligandos endógenos:** factores de crecimiento, citoquinas, péptidos natriuréticos, NO, …

- Activan diferentes vías de señalización intracelular que intervienen en procesos de proliferación, crecimiento y diferenciación celular, inmunidad e inflamación

- Importante diana para muchos fármacos:
  - Insulina
  - Anticuerpos monoclonales:
    - indicados en enfermedades autoinmunes: cetuximab, infliximab, etanercept,…
    - indicados en quimioterapia antineoplásica: trastuzumab, cetuximab,…
  - Eritropoyetina, inhibidores del receptor TK (quimioterapia antineoplásica: sutinibid, …)

Efectos de los péptidos natriuréticos sobre sus receptores



- Vasodilatación [1,2]
- Antiproliferacion [2]
- Relajación miocárdica [1]
- Antiapoptosis [1]
- Inhibición secreción de renina[1,3]
- Reducción del tono simpático [4]

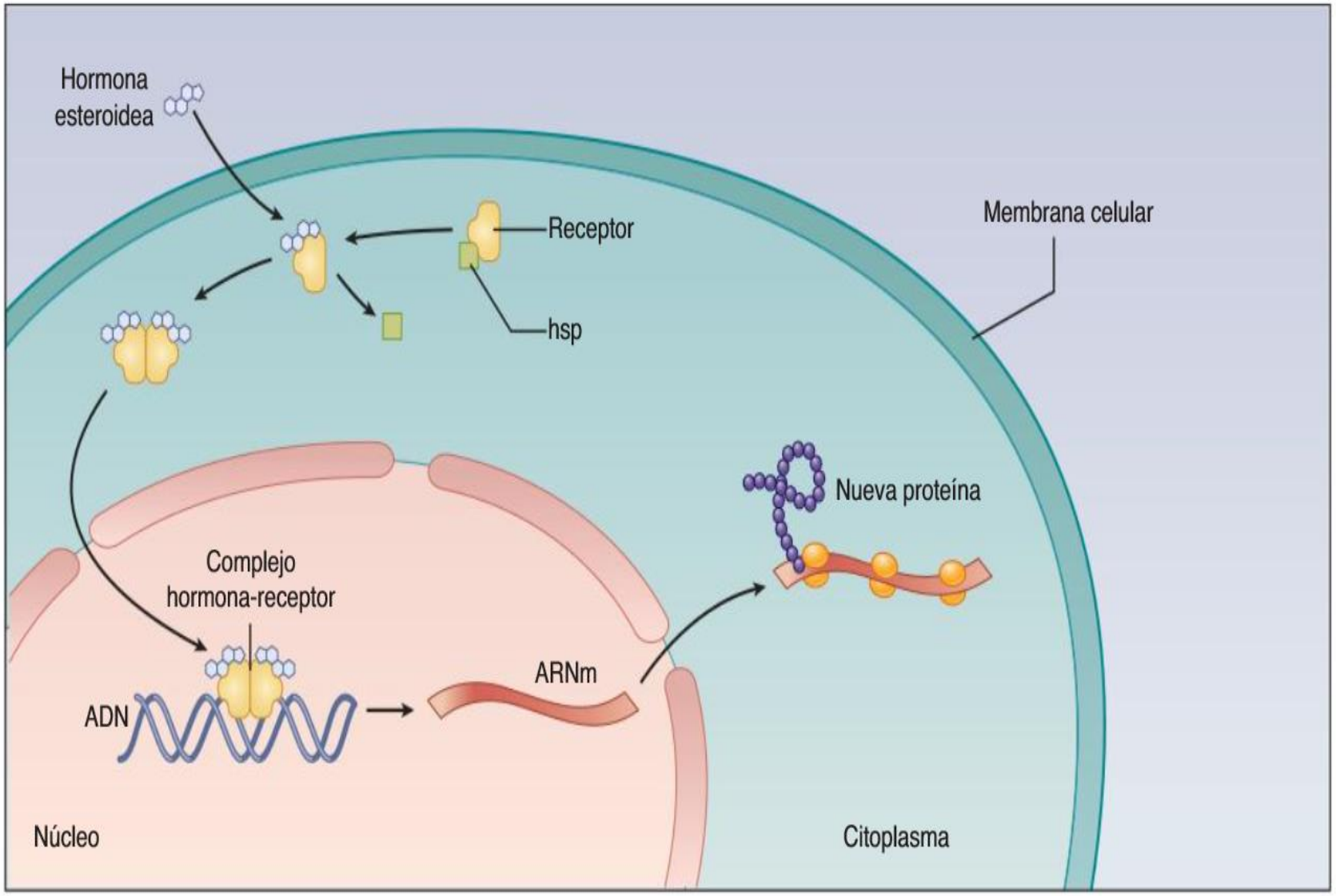
Antihipertrofia [1,2]
Regeneración vascular [1]
Diuresis, natriuresis [1,2]
Anti-aldosterona [1]
Lipólisis[1]

Inactivacion de NPs[1,2,5]

[1]. Mangiafico et al. Eur Heart J 2013. [2]. Gardner et al. Hypertension 2007. [3]. Pandey. J Am Soc Hypertens 2008. [4]. Levin et al. N Engl J Med 1998. [5]. Von Lueder et al. Pharmacol Ther 2014 [Epub ahead of print]

RECEPTORES de clase 4: INTRACELULARES

- **Son factores de transcripción capaces de aumentar la expresión de sus genes diana**
- **Localización citosólica/nuclear**
- **Todos los ligandos de estos receptores son moléculas pequeñas y muy lipófilas:**
    - Ácidos grasos
    - Ácidos biliares
    - Moléculas esteroideas:
        - Glucocorticoides
        - Hormonas sexuales
        - Hormona tiroidea
        - Vitamina D



Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

TABLA 3.2 Ejemplos de receptores y de vías de transducción de señales

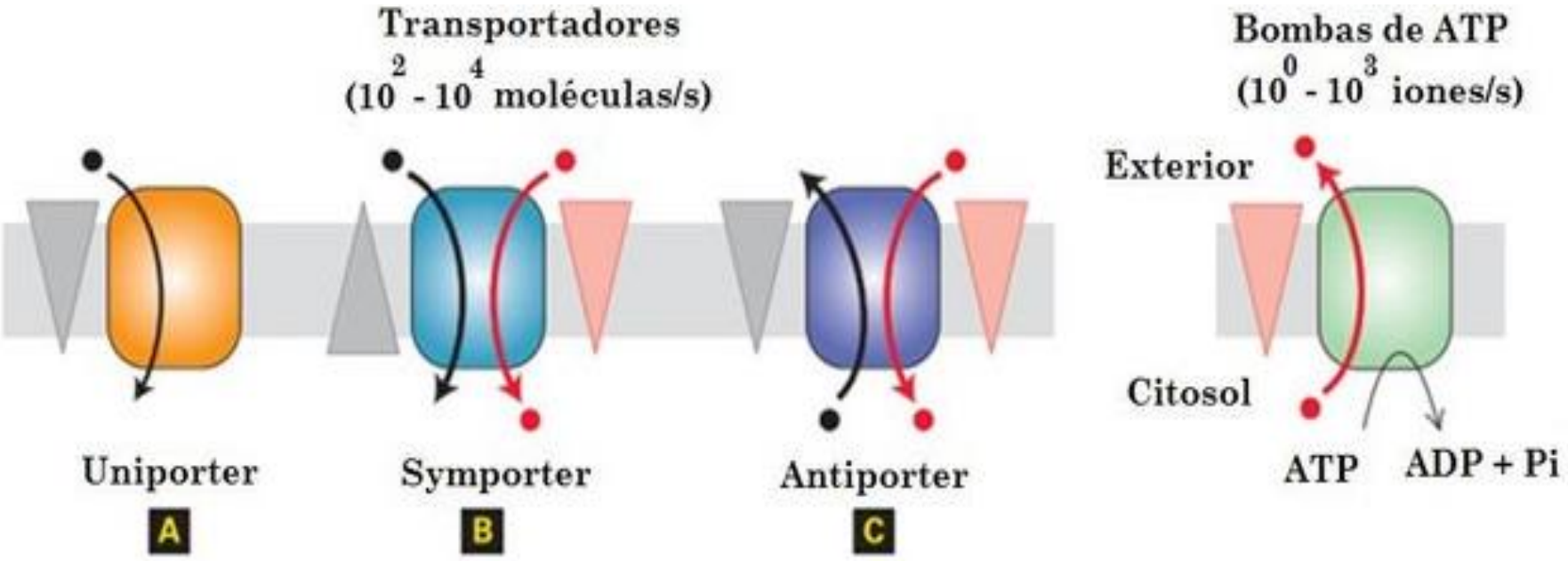
FAMILIA Y TIPO DE RECEPTOR	MECANISMO DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES	EJEMPLO DEL EFECTO EN EL TEJIDO O CÉLULA
Receptores acoplados a proteínas G		
Receptor adrenérgico α_1	Activación de la fosfolipasa C	Vasoconstricción
Receptor adrenérgico α_2	Inhibición de la adenilato ciclasa	Disminución de la liberación de noradrenalina
Receptor adrenérgico β	Estimulación de la adenilato ciclasa	Aumento de la frecuencia cardiaca
Receptor muscarínico	Activación de la fosfolipasa C	Aumento de la secreción glandular
Canales iónicos dependientes de ligando		
Receptores $GABA_A$	Flujo de iones de cloro	Hiperpolarización neuronal
Receptores nicotínicos	Flujo de iones de sodio	Contracción del músculo esquelético
Receptores de membrana con actividad enzimática		
Receptores del péptido natriurético auricular	Estimulación de la guanilato ciclasa	Aumento de la excreción de sodio
Receptores de insulina	Activación de la tirosina cinasa	Estimulación de la captación de glucosa
Receptores nucleares		
Receptores de esteroides	Activación de la transcripción genética	Reducción de la producción de citocinas
Receptores de hormonas tiroideas	Activación de la transcripción genética	Aumento del consumo de oxígeno

GABA, ácido γ-aminobutírico.

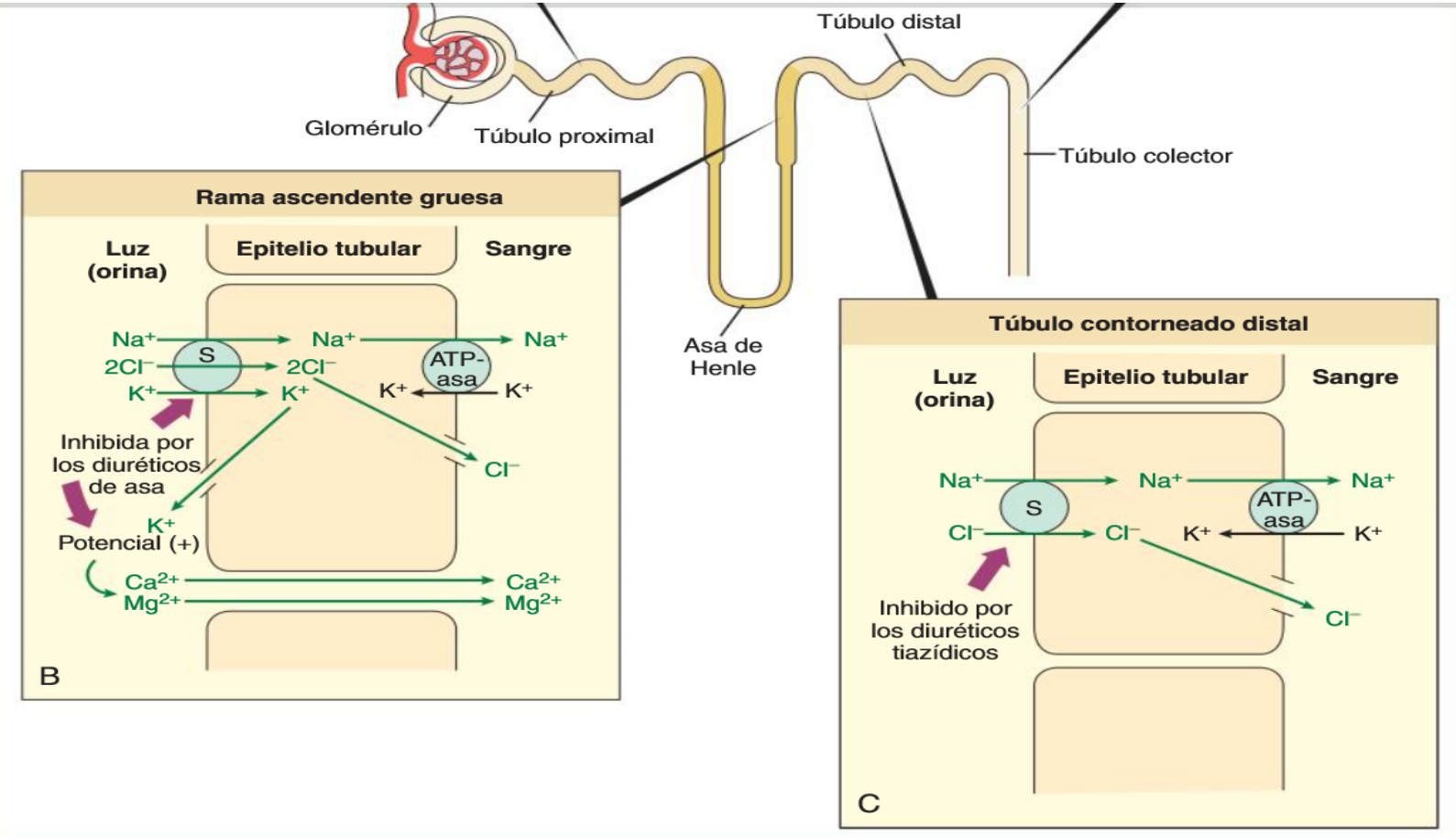
Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

OTRAS DIANAS

1. PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

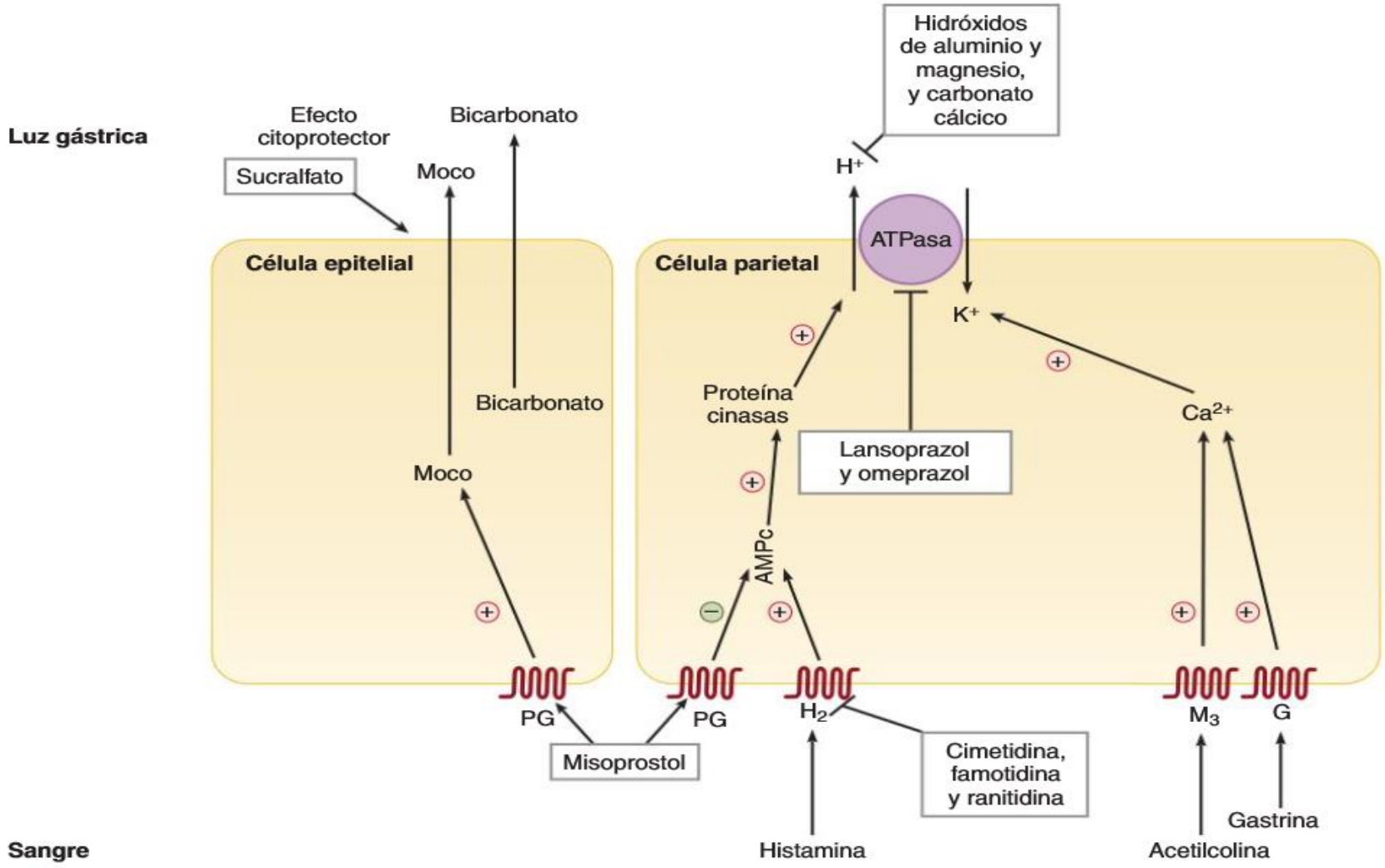


<u>Transportadores en la nefrona</u>, son la diana farmacológica de los **<u>Diuréticos</u>**



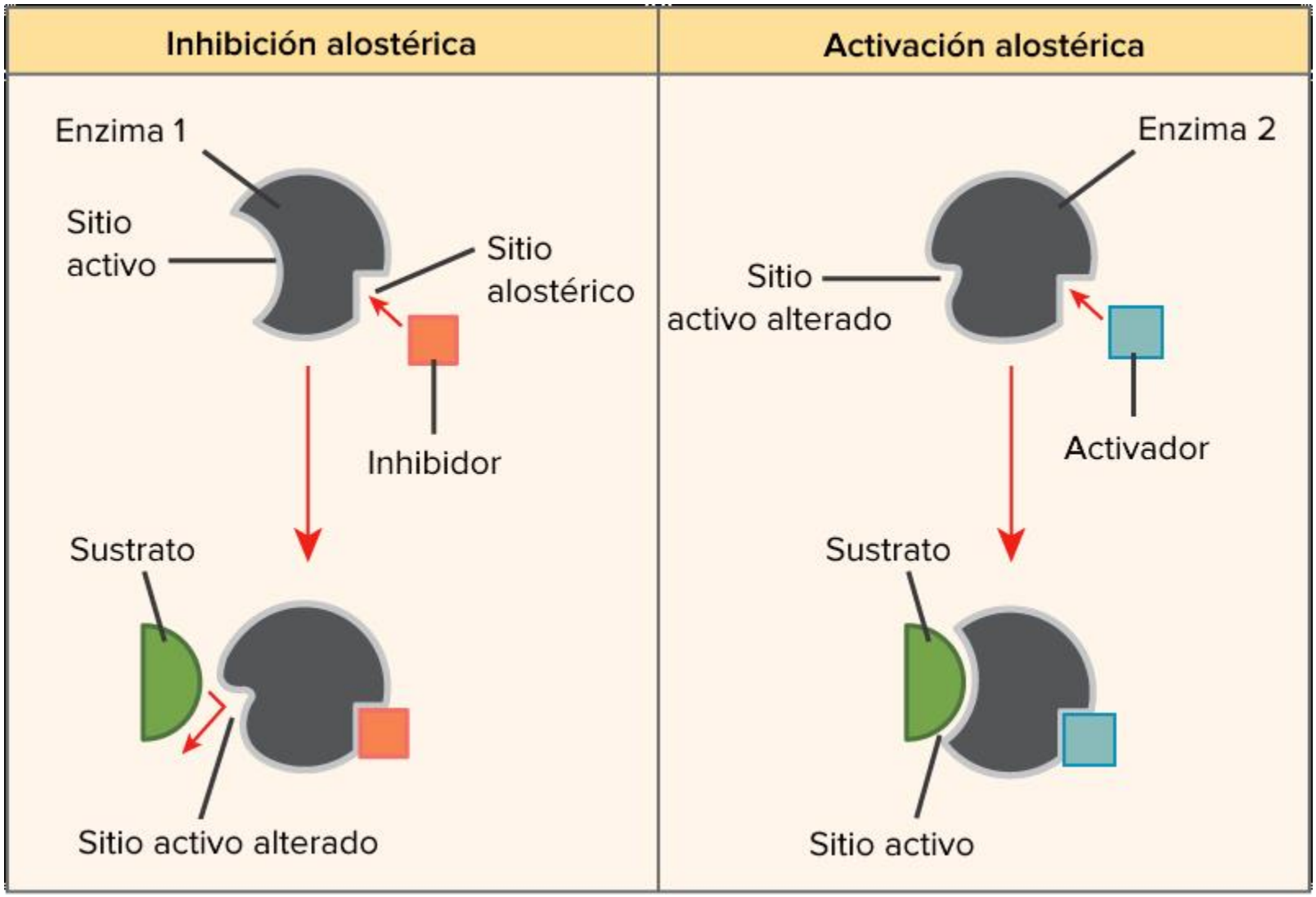
Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

Inhibidor de la bomba H+-K+-ATPasa: OMEPRAZOL



Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

2. ENZIMAS


Inhibición alostérica
Activación alostérica
Enzima 1
Sitio activo
Sitio alostérico
Inhibidor
Sustrato
Sitio activo alterado
Enzima 2
Sitio activo alterado
Activador
Sustrato
Sitio activo

- **<u>INHIBIDORES ENZIMÁTICOS</u>: REVERSIBLES O IRREVERSIBLES**

  <u>Constituye el grupo mayoritario de fármacos</u>

  - Inhibidores de la ciclooxigenasa: **AINEs**
  - Inhibidores de la colinesterasa: **neostigmina, donepezilo**
  - Inhibidores de la HMGCoA-reductasa: **estatinas**
  - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): **iECAs**

- **<u>ACTIVADORES ENZIMÁTICOS</u>:**

  - Activadores del plasminógeno: **fibrinolíticos**

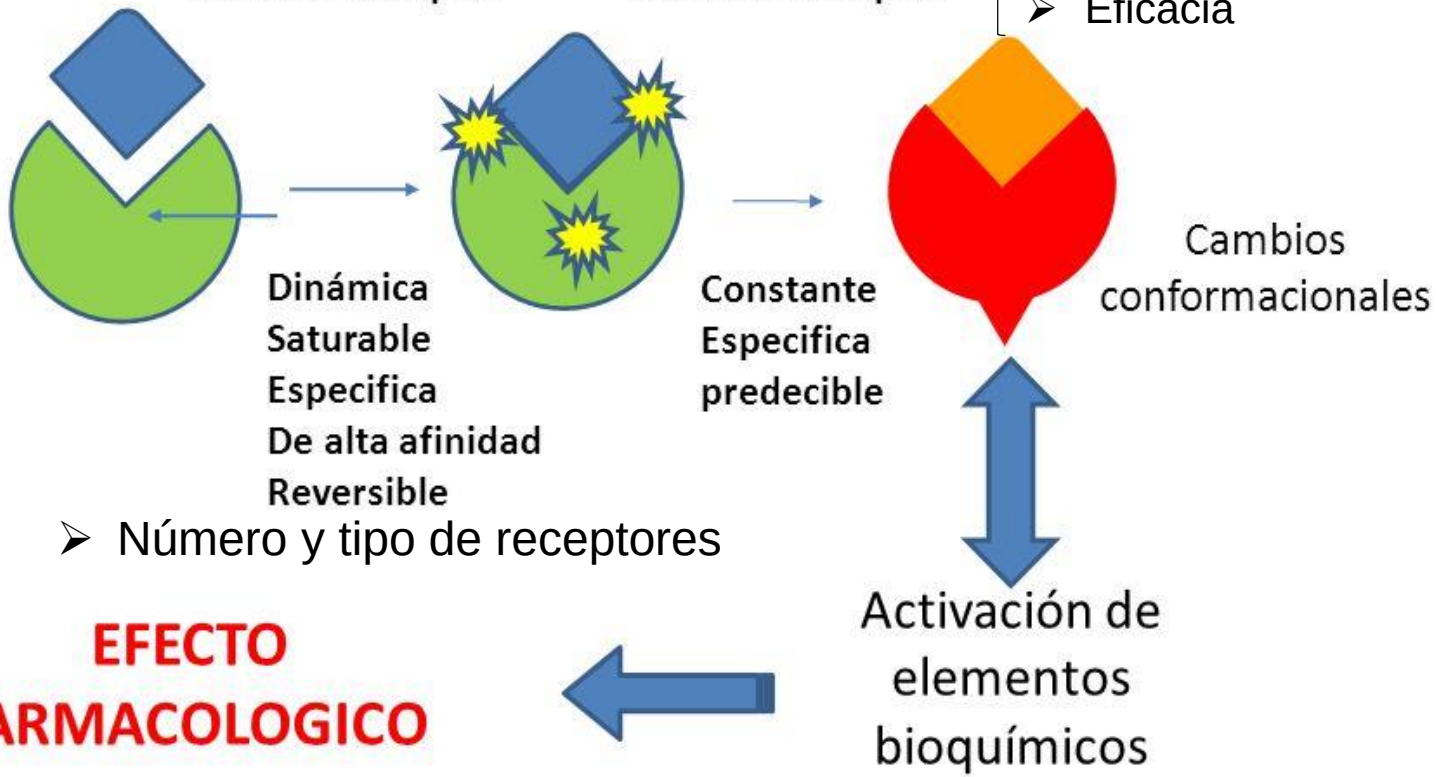
- **FALSO SUSTRATO:** Fármaco similar a sustancias endógenas, reacción enzimática→ Producto diferente e inactivo

- **INHIBEN <u>ENZIMAS QUE INTERVIENEN EN EL CRECIMIENTO DE MICROORGANISMOS PATÓGENOS</u>: antibióticos, antivirales y antifúngicos**

ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

RECEPTORES FARMACOLOGICOS

Acción del F sobre el R:
- Perfil agonista ó antagonista
- Potencia
- Eficacia



- Número y tipo de receptores

EFECTO FARMACOLOGICO

CINÉTICA DE LA INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

Postulados de Clark (1933):

1. La Unión Fármaco – Receptor es un proceso **REVERSIBLE**
2. **A mayor número de receptores ocupados → MAYOR EFECTO FARMACOLÓGICO**
3. La **respuesta MÁXIMA** se alcanza cuando **TODOS los receptores están ocupados**

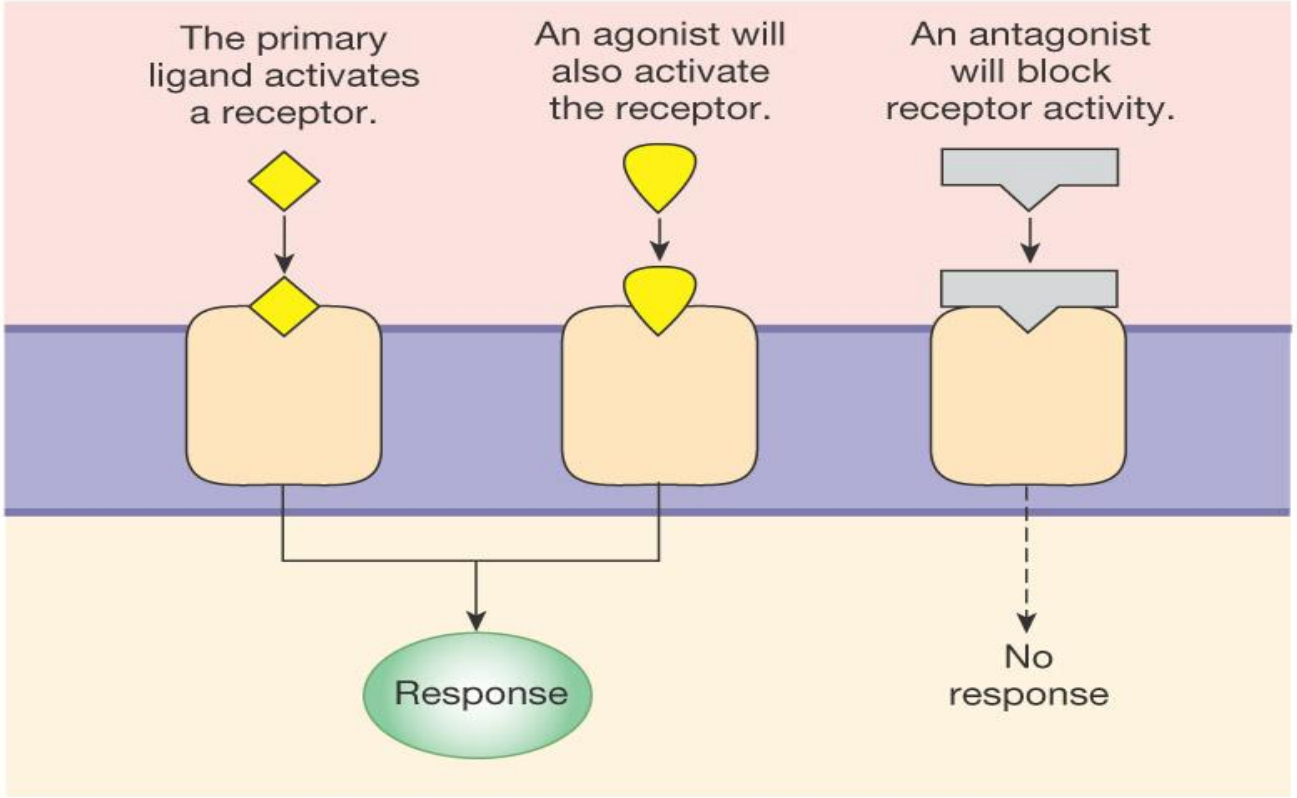
Ecuación de Michaelis-Menten

$$R + F \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} RF \xrightarrow{K_3} SF \longrightarrow EF$$

R = Receptor
F = Fármaco
RF = Complejo Fármaco-Receptor
SF = Estímulo inducido por el Complejo FR
EF = Efecto farmacológico

¿CÓMO ACTÚAN LOS FÁRMACOS?

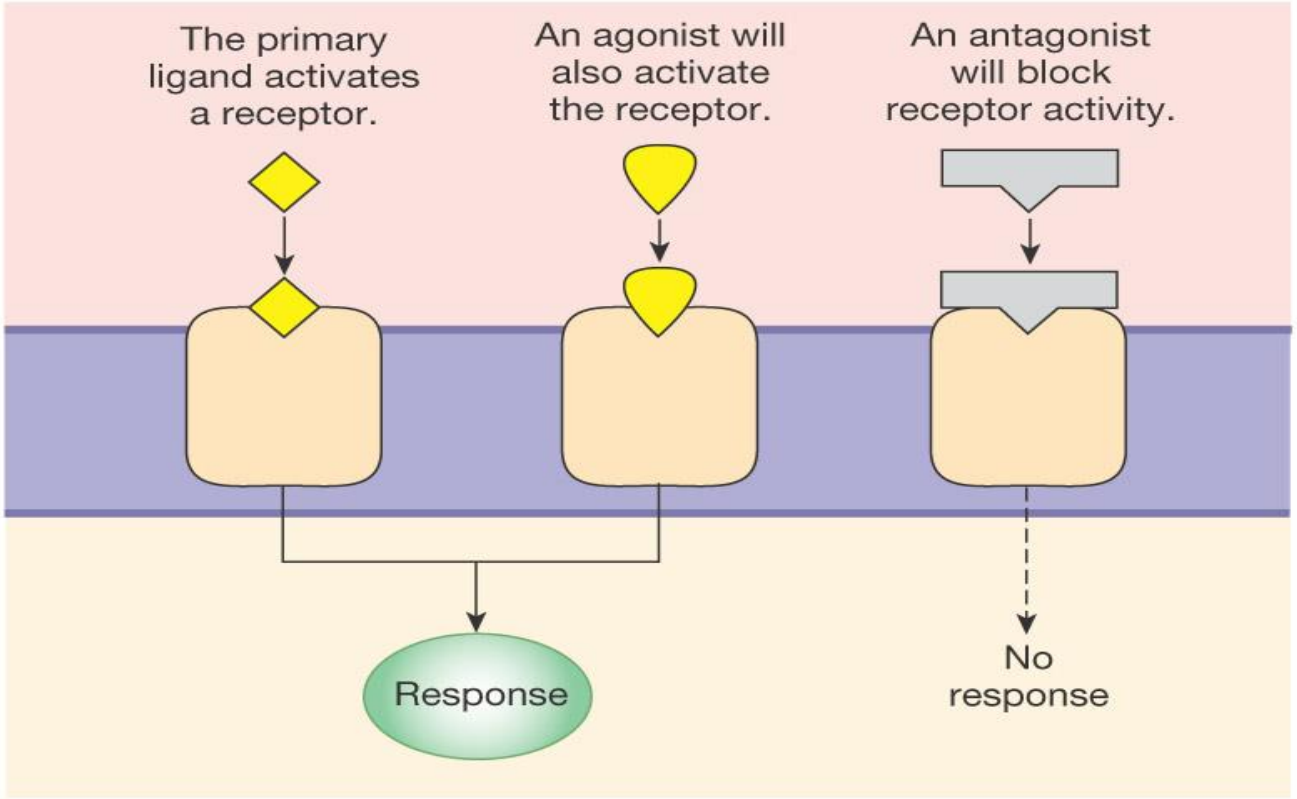
La mayoría actúan sobre los **mismos receptores que los mediadores endógenos** y del mismo modo que ellos **estabilizando el R en una u otra conformación**:



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

¿CÓMO ACTÚAN LOS FÁRMACOS?

La mayoría actúan sobre los ***mismos receptores que los mediadores endógenos*** y del mismo modo que ellos ***estabilizando el R en una u otra conformación***:



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

¿QUÉ HACEN LOS FÁRMACOS?

- En caso de **HIPOESTIMULACIÓN**:
  - Cuando la señal endógena esta disminuida (disfunción) el fármaco **AGONISTA** activa el sistema de receptores restaurando la función

    IMITAN EL EFECTO DEL TRANSMISOR FISIOLÓGICO
- En caso de **HIPERESTIMULACIÓN**:
  - Cuando la señal endógena esta aumentada el fármaco **ANTAGONISTA** bloquea el sistema de receptores normalizando la función.

    DISMINUYEN EL EFECTO

INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

Complejo Fármaco - Receptor → **Actividad Biológica o Farmacológica**

1. **Afinidad**

   - Capacidad de unión a un Receptor específico: Formación de complejos F-R

   - Se representa por el **valor de KD o constante de disociación,** concentración de fármaco necesaria para ocupar la mitad de los receptores

   MENOR VALOR DE KD MAYOR AFINIDAD DEL AGONISTA POR SU RECEPTOR

2. **Actividad**

   - Capacidad de un fármaco ya unido para activar el Receptor

3. **Especificidad y Selectividad**

Magnitud de la Respuesta:

- Proporcional al nº de complejos Fármaco – Receptor

- Proporcional a la concentración de Fármaco en la Biofase

EFECTO FARMACOLÓGICO

Fármacos <u>AGONISTAS</u>:

- ✓ Gran AFINIDAD por el Receptor
- ✓ Elevada Actividad Intrínseca

Fármacos <u>ANTAGONISTAS</u>, pueden ser: <u>ANTAGONISTAS COMPETITIVOS O NO COMPETITIVOS</u>:

- ✓ Gran AFINIDAD por el Receptor
- ✓ Carecen de actividad Intrínseca
- ✓ Disminuyen o inhiben (dependiendo de la dosis) el efecto de los AGONISTAS

Fármacos <u>AGONISTAS PARCIALES</u>:

El efecto máximo es menor que el de un fármaco agonista pero presentan la misma afinidad por el receptor

¿CÓMO MEDIR EL EFECTO FARMACOLÓGICO DE LOS AGONISTAS?

Relación entre:

MAGNITUD DE LA RESPUESTA Y DOSIS ADMINISTRADA

Curva Dosis – Respuesta

EFICACIA:

Máxima respuesta producida por un fármaco ($DE_{máx}$, $E_{máx}$)

Depende de:

*- nº de complejos Fármaco- Receptor Formados

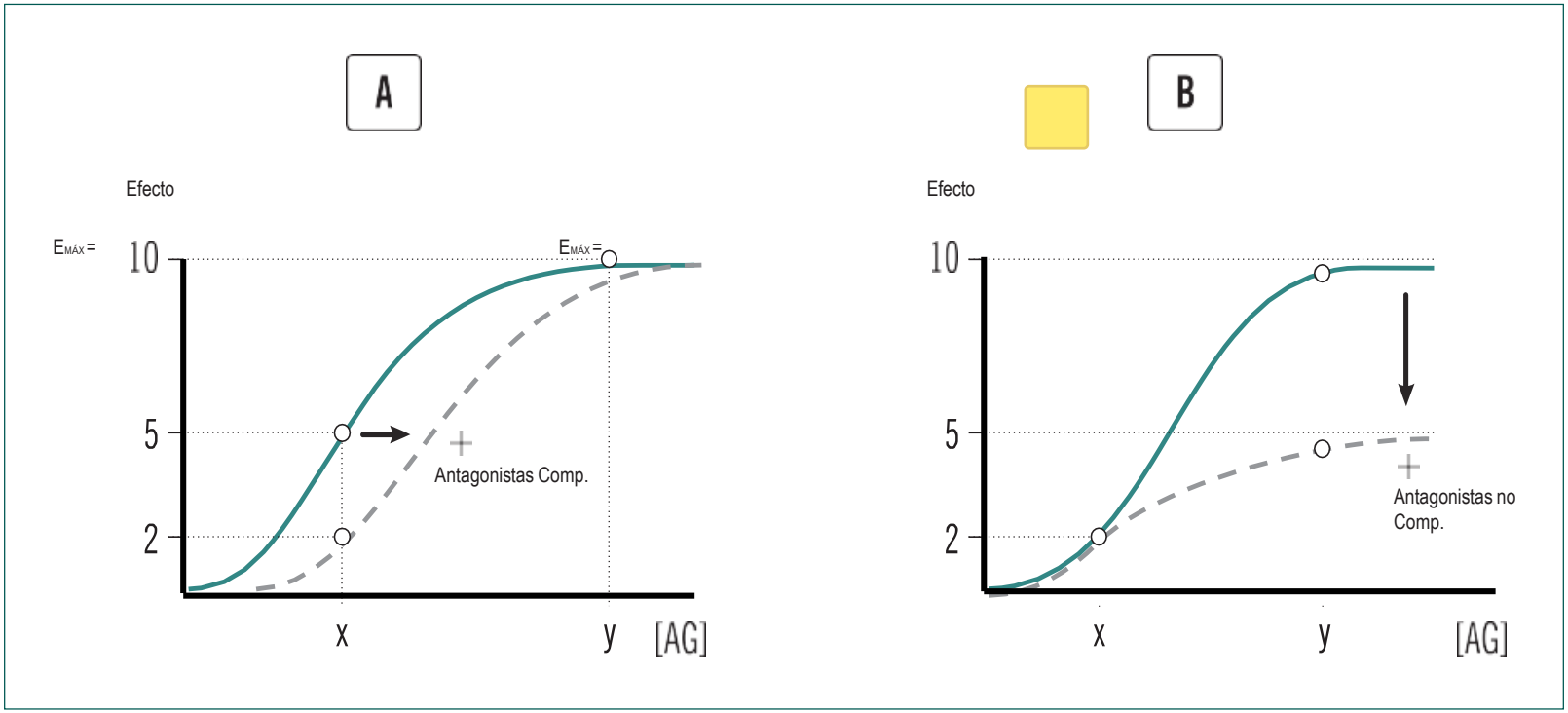
*- De la eficacia del receptor

POTENCIA:

Actividad de un Fármaco por unidad de dosis

Se expresa como La cantidad de fármaco necesaria para producir la mitad de la respuesta máxima (DE_{50} o CE_{50})

A menor valor de DE_{50} **MAYOR POTENCIA**



Tomado de Somoza (2020). Farmacología en Enfermería. Teoría y Casos prácticos

CUANTIFICACIÓN DEL EFECTO DE LOS ANTAGONISTAS COMPETITIVOS

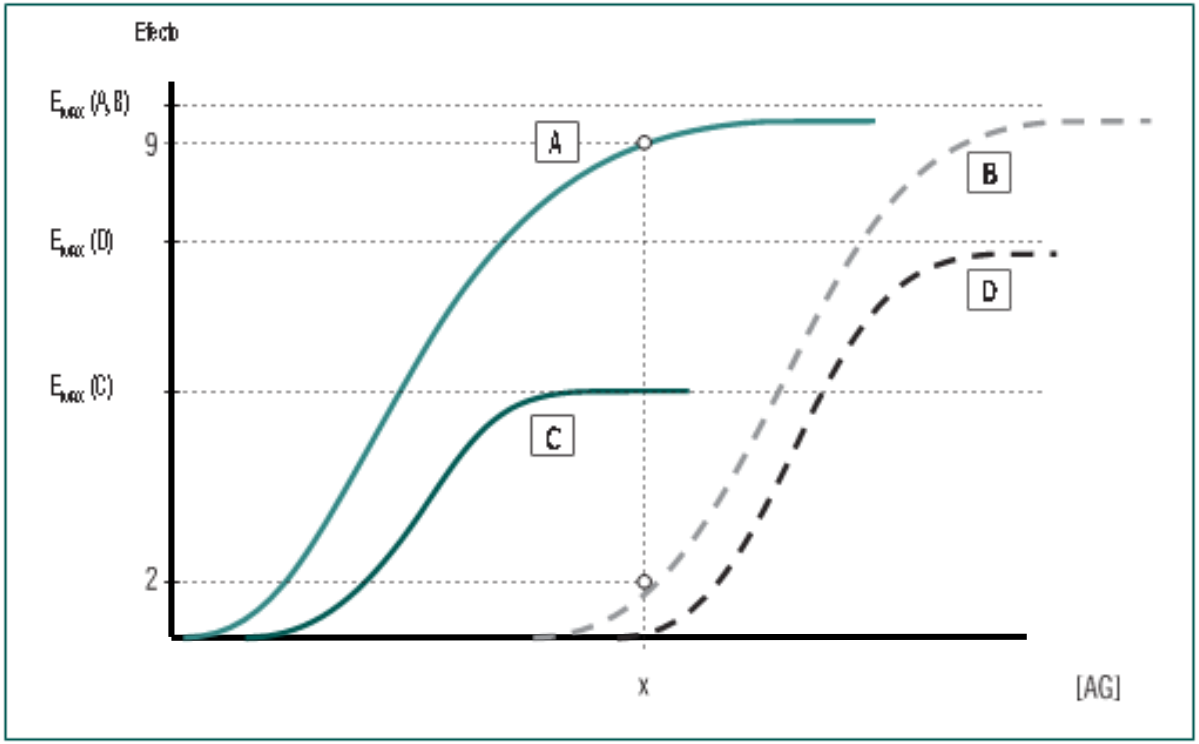
Actúan en el mismo sitio de unión al receptor que el agonista

La curva dosis-efecto se desplaza de forma paralela hacia la derecha, sin cambio en la pendiente, alcanzando los mismos valores de Emax

La $\mathbf{K_B}$ es la concentración del antagonista necesaria para que haya que doblar la concentración del agonista para conseguir el mismo efecto

$\mathbf{PA_2 = -\log K_B}$**,**

a mayor PA_2 mayor efecto del antagonista



EXAMEN

Tomado de Somoza (2020). Farmacología en Enfermería. Teoría y Casos prácticos