

FARMACODINAMIA

La Farmacodinamia, en contraste, incluye el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas, así como el de sus mecanismos de acción. Estudia el efecto y mecanismo de acción de los fármacos sobre el organismo. Por **EFFECTO** se entiende toda modificación bioquímica o fisiológica que produce una droga sobre el organismo. Los medicamentos no crean nuevas funciones sino que modifican funciones existentes. Como **MECANISMO DE ACCIÓN** se considera a las modificaciones que ocurren a nivel molecular.

Farmacodinamia:

- El Efecto bioquímico-fisiológico que desarrolla el Fármaco en el organismo
- El efecto es consecuencia de la interacción con componentes de estructura macromolecular: **Mecanismo de Acción**.
- El mecanismo de acción se evalúa a nivel molecular: el Fármaco interactúa con otras moléculas –**Receptor**-, originando la acción farmacológica

Desde las primeras observaciones tendientes a cuantificar la respuesta farmacológica se puso de manifiesto que existía una dependencia evidente con respecto a la dosis del fármaco, lo cual era conceptualmente satisfactorio.

No obstante, también se observó que al **alcanzarse una magnitud determinada**, el efecto no podía ser aumentado por administración de dosis mayores del fármaco.

Este último aspecto llevó de una manera natural a la suposición de que dentro del organismo debían existir entidades físicas (*“sitios”*) con las cuales el fármaco era capaz de interaccionar, logrando así un efecto directamente proporcional al número de tales interacciones (o de “sitios” que estuvieran ocupados por el fármaco).

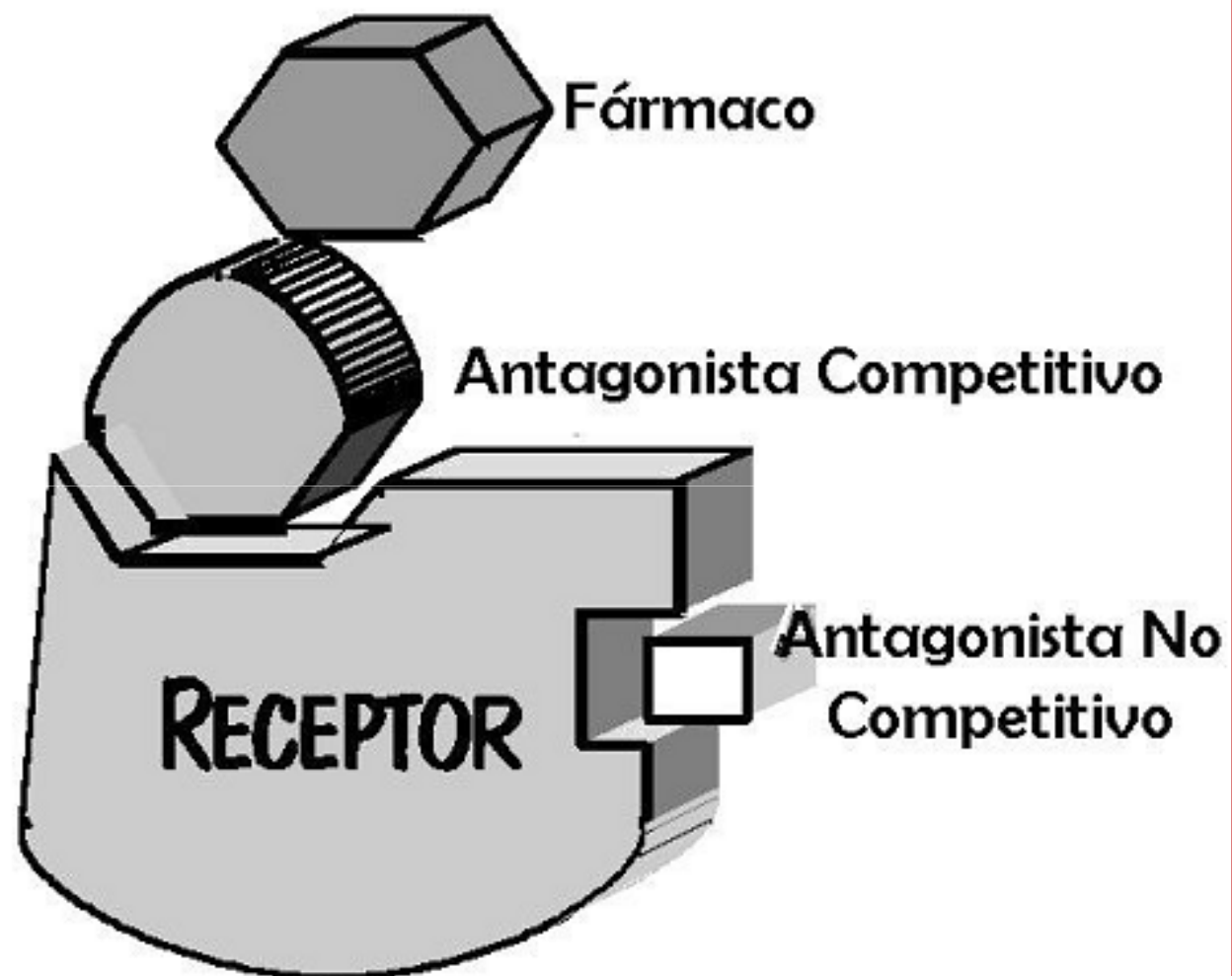
Al implicar su existencia física, se supuso de manera natural que tales “sitios” debían existir en una **cantidad finita**, lo que implicaba que a cierta dosis del fármaco podría lograrse la ocupación de la totalidad de los mismos y esto, a su vez, prevendría la generación de ulteriores aumentos del efecto.

El Receptor Farmacológico:

- Molécula, generalmente proteica, ubicada en la célula en un área fisiológica concreta (**Lugar de Acción del Fármaco**)
- Estructuralmente Específica** para un mediador interno (**hormona, autacoide**), al que el Fármaco mimetiza y con el que compite.
- La Unión química con el Receptor es, en general **Reversible** (fuerzas de van der Waals, puentes de H, hidrofilia/fobia), y raramente irreversible (enlace covalente)

El sitio de acción de la droga, el cuál es finalmente responsable para el efecto farmacológico, es denominado **receptor**.

El término receptor se ha aplicado en forma práctica para denotar cualquier macromolécula celular con la cual se liga un fármaco para iniciar sus efectos.



Interacción Fármaco -Receptor:

- Afinidad:** capacidad de unión del Fármaco al Receptor
- Actividad Intrínseca:** capacidad para producir la acción, tras la unión al receptor
- Acción Farmacológica:** cambio concreto que provoca el Fármaco
- Efecto Farmacológico:** manifestación observable de la Acción Farmacológica
- Potencia:** cantidad –en peso-de Fármaco requerida para un Efecto
- Tolerancia:** pérdida del Efecto, tras la administración de dosis repetidas (Taquifilaxia: si se desarrolla rápidamente)

La afinidad de un medicamento por su receptor y **el grado de actividad intrínseca** que posee dependen de su estructura química, y esta relación a menudo es muy precisa. Las modificaciones relativamente menores en la molécula fármaco pueden producir grandes cambios en las propiedades farmacológicas.

Tipos de Fármacos, con relación al Receptor:

-Agonista: tiene Afinidad y Actividad Intrínseca

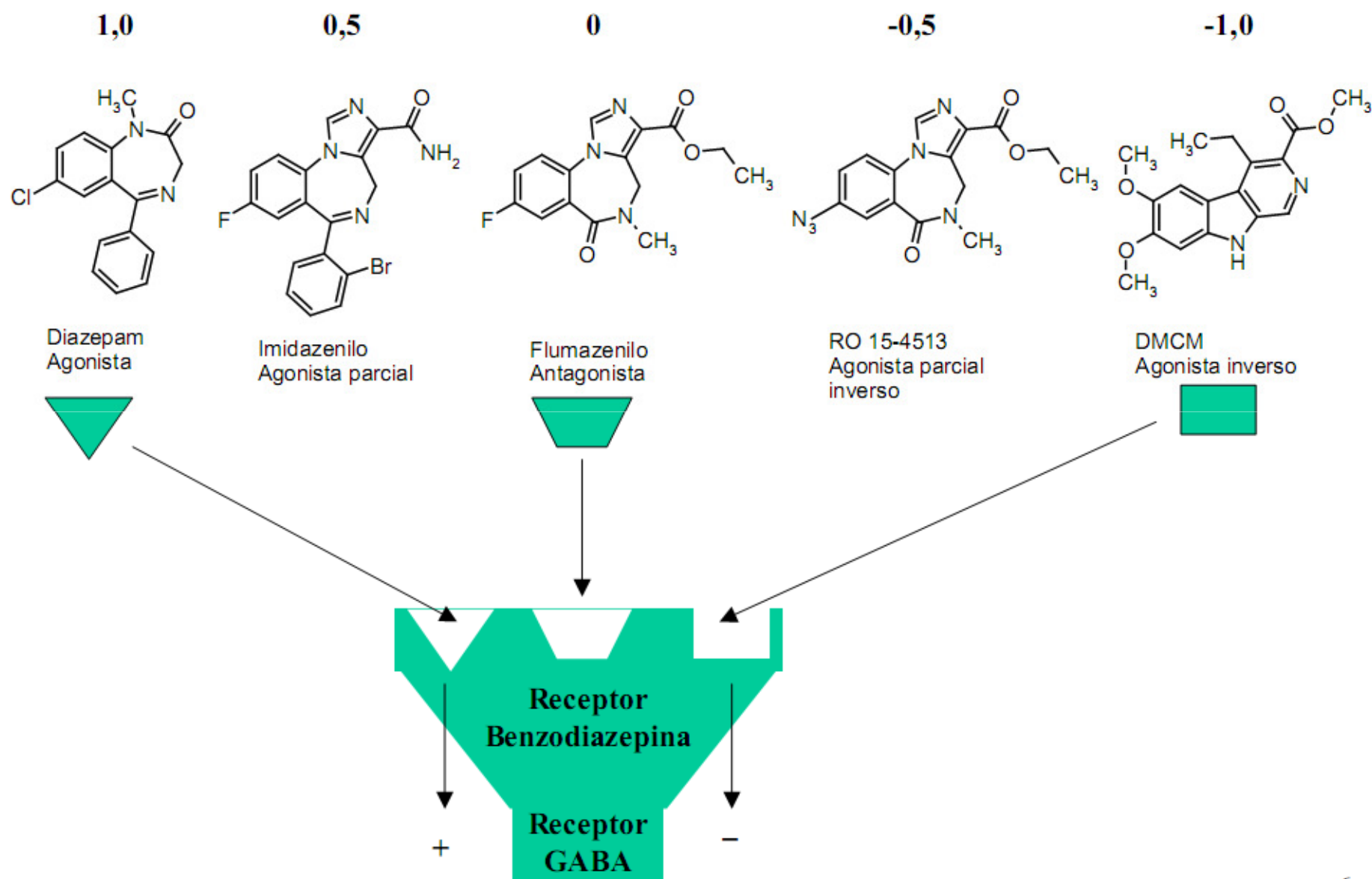
-Antagonista: tiene Afinidad, pero no Actividad Intrínseca

-Agonista parcial: tiene Afinidad y cierta Actividad Intrínseca

-Agonista-antagonista: efecto de un Agonista parcial ante un Agonista

-Agonista inverso: tiene Afinidad y Actividad Intrínseca, pero inversa

ACTIVIDAD INTRINSECA



Tipos de Receptores:

-Asociados a canales iónicos: se estimula la apertura del canal.

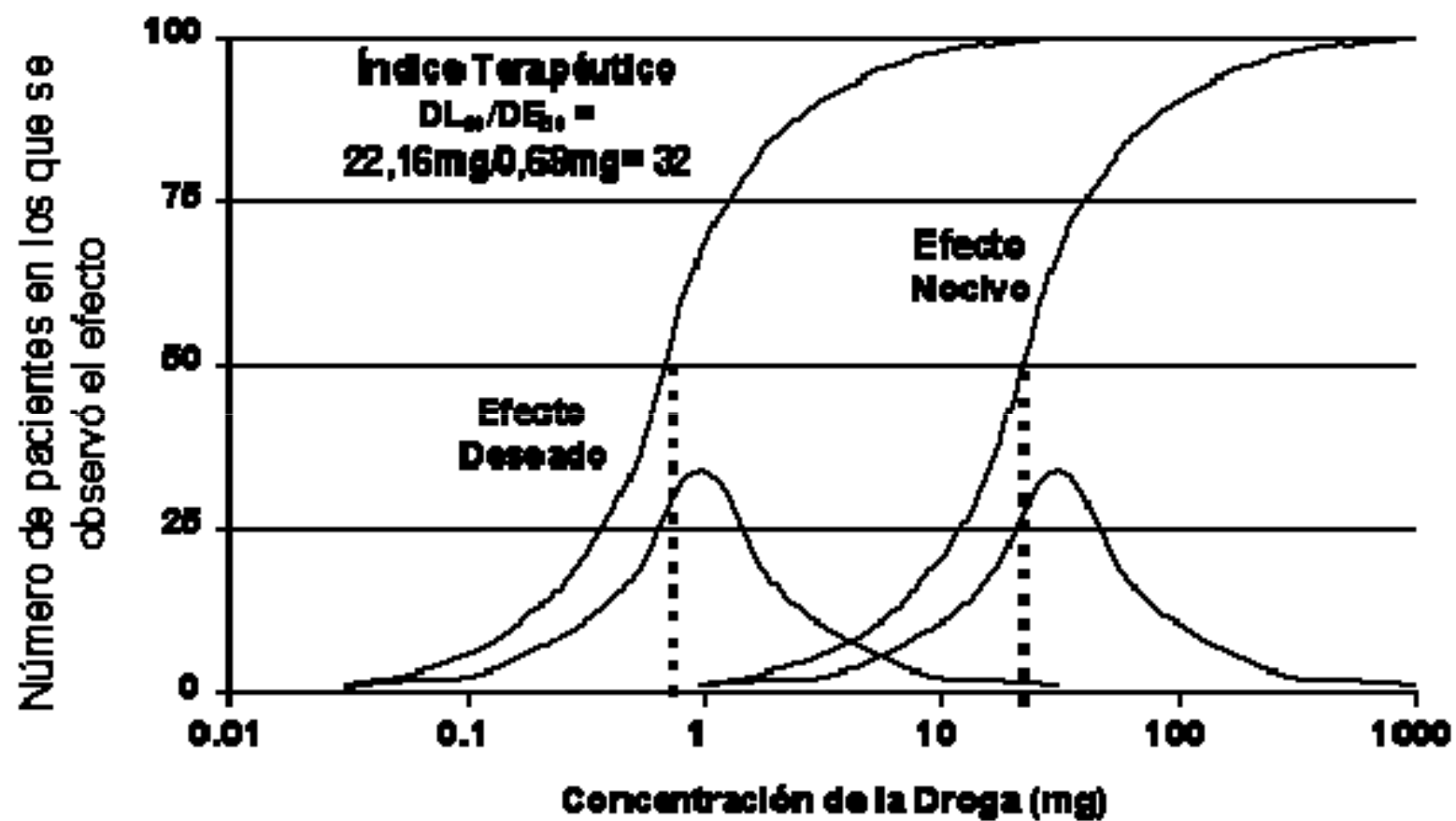
Muy rápidos (milisegundos)

-Acoplados a Proteínas G: la mayoría de los receptores.

Agonista, receptor, proteínas G (transductores) y efectores celulares (enzimas y/o canales iónicos)

-Con actividad enzimática propia: la misma proteína reconoce el ligando (extracelular) y activa el enzima (intracelular)

-Receptores intracelulares: la unión es intracelular. Muy lentos (horas)



CUANTIFICACIÓN DE LA INTERACCIÓN DROGA – RECEPTOR

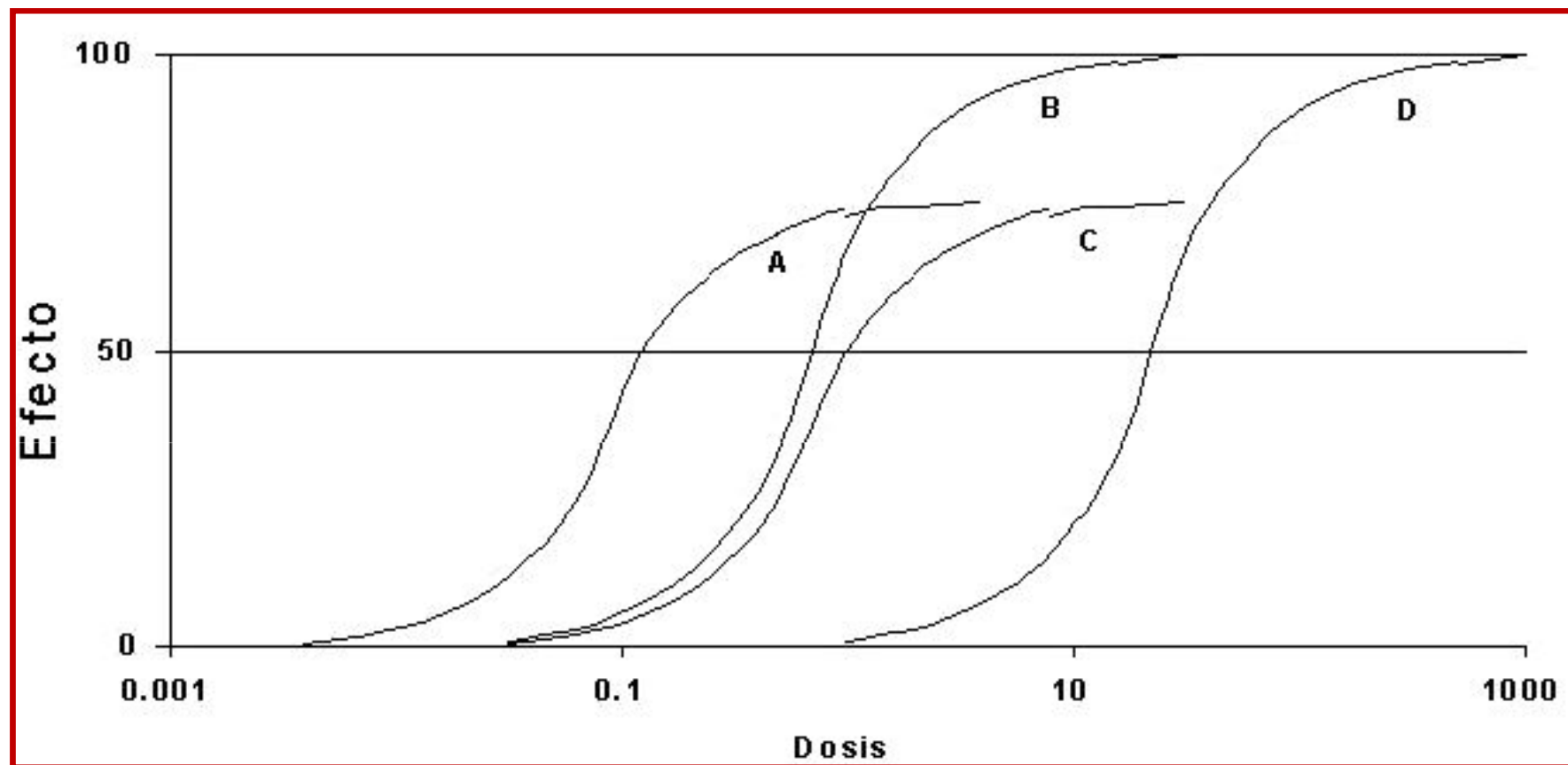
La mayor parte de las relaciones entre las dosis y los efectos de los fármacos puede explicarse de manera sencilla, asumiendo que las acciones son directamente proporcionales a la fracción de ocupación de los “Sitios Receptivos” o Receptores. Esta interacción puede ser representada de la siguiente manera:



$$B = \frac{B_{\max} \times F}{K_D + F}$$

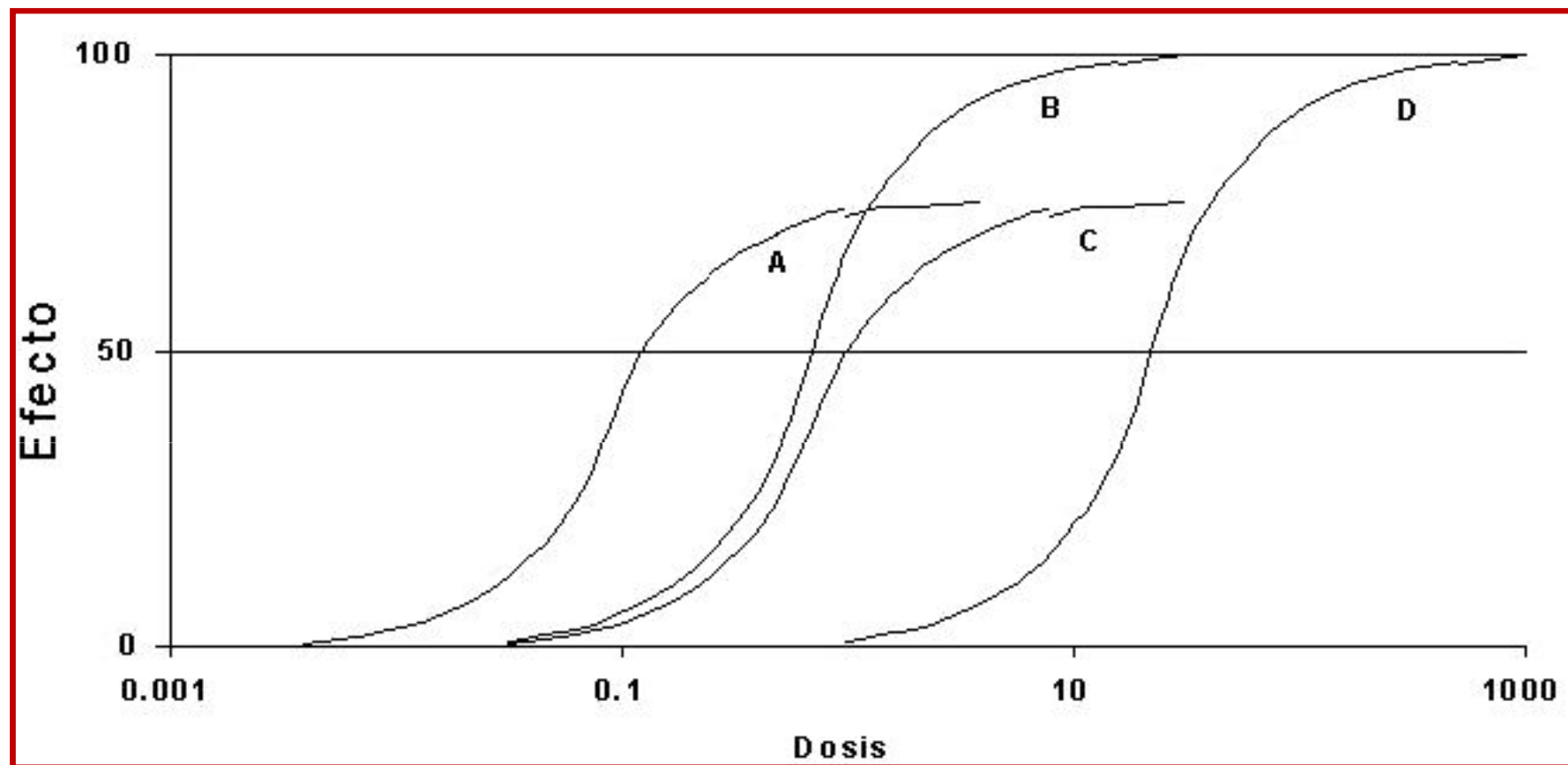
B es la unión de la droga, **B_{max}** es la capacidad máxima de unión del receptor (el número de sitios disponibles para la unión con el fármaco), la **K_d** (*constante de disociación*) es un parámetro que mide de manera inversa la afinidad de la interacción (y es igual a la dosis de droga necesaria para ocupar el 50% de los sitios de unión) y **F** es la concentración de droga libre

La afinidad de la interacción determina básicamente cuál será la ocupancia de un receptor dado en relación con la concentración de la droga a la que se ve expuesto.



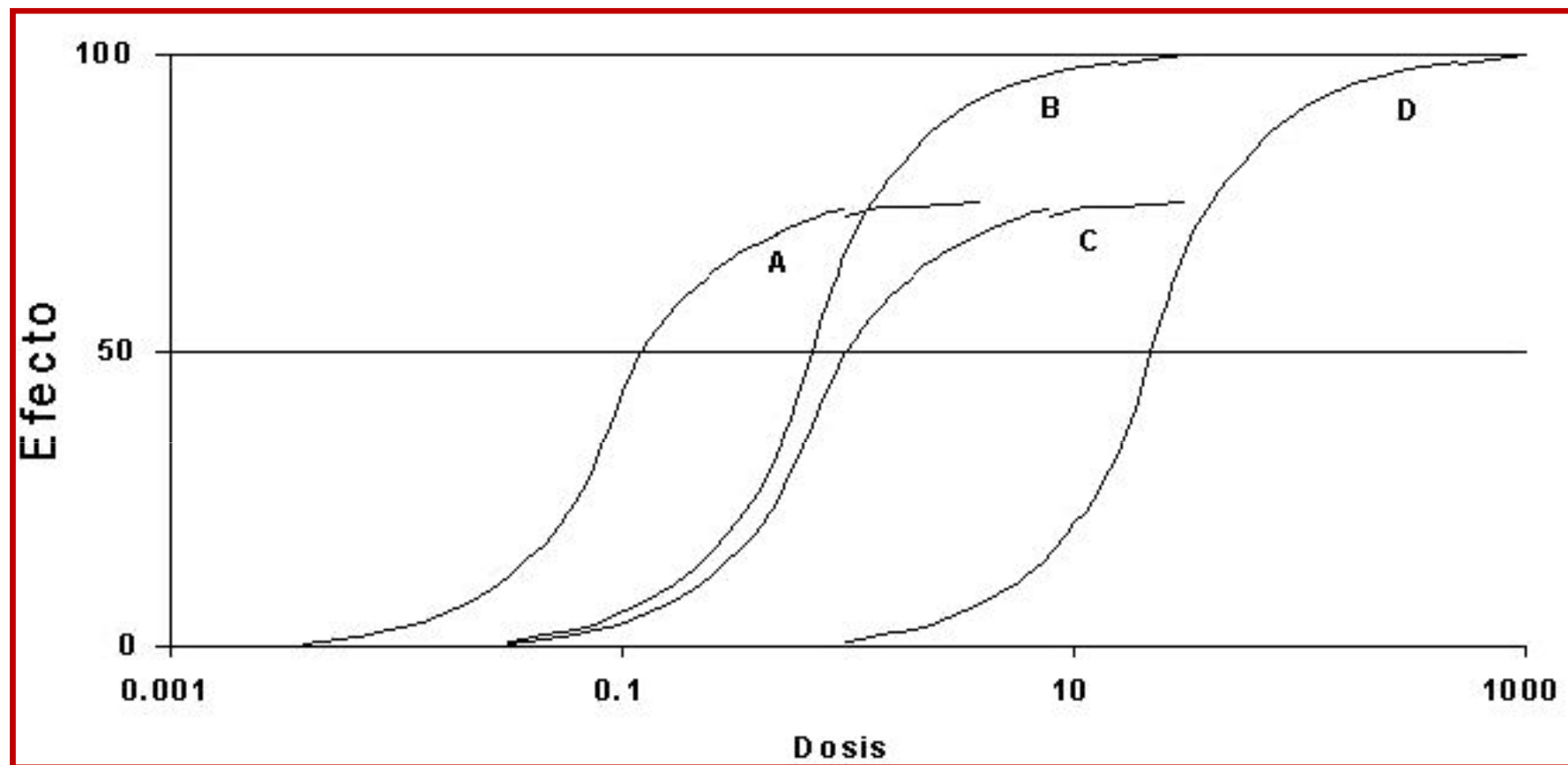
Potencia:

*Se refiere al patrón de dependencia del efecto farmacológico con respecto a la concentración de la droga, en otras palabras, se refiere a la localización de una curva dosis - respuesta a lo largo del eje X, de Concentración (implica la posible determinación de la dosis necesaria de un fármaco para alcanzar un efecto dado). En la figura, los fármacos B y C tienen **la misma potencia** para su respectivo efecto máximo (alcanzan dicho efecto a la misma dosis). Cuando el mecanismo de acción de un fármaco determinado se relaciona con su unión a receptores específicos, la potencia representa de alguna manera la **AFINIDAD** de tal fármaco por esos receptores. Si comparamos la potencia de dos fármacos, se usa la **POTENCIA RELATIVA**, la cual no es más que el cociente entre la potencia de un fármaco respecto a la de otro tomado como patrón.*



Eficacia:

*También llamada Eficacia máxima. Se refiere al mayor efecto que puede alcanzar un fármaco. En la figura, los fármacos B y D tienen la **misma eficacia**, puesto que alcanzan igual efecto máximo. En el contexto de la respuesta celular máxima que puede lograrse, se le conoce también como **ACTIVIDAD INTRÍNSECA**, o la capacidad del fármaco para modificar al receptor farmacológico e iniciar una acción celular (alfa, α), pudiendo tomar valores entre 0 y 1. En el contexto de fármacos cuya acción esté mediada por receptores, la eficacia generalmente implica que la droga tiene la capacidad de unirse a ellos y activarlos.*



Si un fármaco induce una respuesta celular máxima, será un fármaco agonista ($\alpha = 1$); si el fármaco se une al receptor sin inducir ninguna respuesta celular, se trata de un antagonista ($\alpha = 0$). Los fármacos que inducen una respuesta celular sub - máxima, se conocen como agonistas parciales o antagonistas parciales ($0 < \alpha < 1$).

todos los ejemplos mostrados representan patrones “clásicos” de la relación entre la dosis y la respuesta, esto es, un perfil sigmoideo en el cual a dosis bajas se logra un efecto insignificante, que luego aumenta a dosis mayores y se acerca a una meseta que es el efecto máximo.

