

## 2.1 Introducción

### Fármaco o Droga

- Todo compuesto, natural o sintético que se utiliza para tratar, prevenir o diagnosticar las enfermedades de los seres vivos.

### Farmacodinamia

- Mecanismos y efectos que un medicamento desencadena en el organismo
  - *"Lo que la droga le hace al cuerpo"*
- Ninguna droga crea una función nueva, simplemente aumentan o disminuyen (estimulan o inhiben) las funciones propias de las células, tejido u organismo.

### Mecanismo de acción

- Proceso por el cual se ejerce la acción farmacológica que se evalúa en el órgano efector

### Biofase

- La fase en la que se ejerce la acción farmacológica o biológica de la droga

### Receptores

- Para que el efecto sea desencadenado, la medicación debe interactuar con las células a través de receptores

### Definición

- Proteínas especializadas que se encuentran en la membrana celular o dentro de la célula y que pueden unir un ligando que desencadena un cambio en su forma o actividad.
- Se clasifican en receptores de membrana e intracelulares

### Receptores Intracelulares

- En citoplasma o núcleo de la célula
- Reconocen moléculas pequeñas e hidrofóbicas que pueden cruzar fácilmente la membrana fosfolipídica.
- Ejemplos: Esteroides
- Complejo Ligando (Ligando + receptor) se une a secuencias específicas de ADN que produce activación o inhibición de transcripción de genes.

### Receptores de membrana

- Desencadena una cascada de señalización molecular a través de **segundos mensajeros** que finalmente producirán un cambio en la función celular.

- Unen ligandos hidrofílicos.
- Se clasifican en **3 grandes grupos**
  - Canales Iónicos
  - Asociados a proteínas G
  - Asociados a Enzimas
- **Canales iónicos**
  - Forman canales ("Abren puertas") que se encuentran previamente cerrados y permiten el pasaje de ciertas partículas.
  - Ej: Canales de Na, K o Cl (pueden estar combinados)
- **Asociados a Proteínas G**
  - Proteínas de gran longitud que atraviesan la membrana
  - El ligando se une en el extremo externo y activa las proteínas asociadas a nucleótidos de guanina o Proteínas G, que contienen subunidades Alfa, Beta y Gamma
  - Normalmente la subunidad alfa se une a una molécula de GDP (guanosina difosfato) manteniéndose inactiva.
  - Cuando se une el ligando la proteína G cambia de forma, provocando una liberación de la subunidad alfa y el GDP por parte de la subunidad alfa y permitiendo la unión de una molécula de GTP (guanosina trifosfato) que a su vez provoca que la subunidad alfa active otras proteínas de las vías de señalización.
  - Existen 3 tipos de proteínas G: Gq, Gi y Gs
    - **Gq**
      - Activa la enzima fosfolipasa C, que cliva un fosfolípido llamado fosfatidil 4,5- bifosfato a inositol trifosfato y diacilglicerol
    - **Gs y Gi**
      - Estimulan o inhiben, respectivamente, la enzima adenilato ciclasa, que toma el ATP (adenosin trifosfato) y remueve 2 moléculas de fosfato, transformandolo en AMPc (adenosin monofosfato cíclico)
      - El inositol trifosfato, el diacilglicerol y el AMPc luego estimulan o inhiben distintos grupos de enzimas y vías moleculares
- **Receptores asociados a enzimas**
  - Proteínas de transmembrana que unen ligandos y en su porción intracelular poseen actividad enzimática.
  - Al ser activados, su porción enzimática sufre cambios conformacionales y se vuelven altamente afines a segundos mensajeros
  - Dichos segundos mensajeros son fosforilados por tirosinas kinasas para luego activar otras proteínas de la vía de señalización

### Especificidad

- Cada droga es específica para cada tipo de receptor
  - *"Cada llave abre solo una cerradura"*
- Ninguna droga es 100% específica
  - Pueden unirse y activar otros receptores similares produciendo efectos colaterales no deseados
    - **Efectos Adversos**

### Interacción Droga-Receptor

- La interacción entre la droga y el receptor va a estar determinada por 2 variables:

#### Afinidad

- Que tan fuerte una droga se une a su receptor
  - Esta determinada por el **Kd (constante de disociación)**
    - **Inversamente proporcional a la afinidad.**
- Definido por la fuerza entre las uniones químicas de las moléculas
- **A mayor afinidad —> mayor potencia**
  - Menos dosis de medicación para lograr el efecto deseado
- **Afinidad y potencia son directamente proporcionales**

#### Actividad Intrínseca

- Capacidad de la droga para **activar** un receptor
- La respuesta final va a depender de:
  - **Número de receptores**
  - **Actividad intrínseca**
- El efecto máximo que la medicación produce se llama **Eficacia Máxima (Emax)**
  - Efecto máximo que un agonista puede producir con la dosis máxima tolerable administrada.

## 2.2 Gráfico de dosis respuesta

- Representa la eficacia de una droga
- Ilustra la respuesta efectuada por parte de la unión droga-receptor en base a las concentraciones administradas de droga
- Eje de las X
  - **Concentración de la droga**
    - Escala logarítmica
- Eje de las Y
  - **Respuesta del organismo**
    - Escala aritmética
- Curva sigmoidea
  - A medida que aumenta la concentración de la droga la pendiente de la curva aumenta
  - Finalmente llega a punto de saturación de receptores y la respuesta es máxima

#### Emax

- Respuesta máxima de una droga
- Determina **actividad intrínseca** de una droga

#### CE50

- Concentración en la cual se evoca un 50% de la respuesta máxima
- Determina **potencia** de una droga.

- **Inversamente proporcional** a la potencia
- **pCE50**
  - **-log[CE50]**
  - **Directamente proporcional** a la potencia

#### Clasificación según Actividad Intrínseca

- En base a como actúan las drogas con sus respectivos receptores, se van a clasificar en Agonistas o Antagonistas

##### Agonistas

- Es una medicación que emula la acción del ligando natural al unirse al receptor

##### Antagonista

- Es una medicación que se une al receptor sin provocar activación del mismo, si no que produce una disminución de su efecto al bloquearlo de la unión de un ligando agonista.

#### Agonista parcial vs Agonista total

- La **eficacia o Emax** depende de la **cantidad de receptores activados** (concentración de la droga) y de la eficacia de la droga

#### Actividad intrínseca

- Se simboliza con letra alfa
- Respuesta máxima de la droga/respuesta máxima del organismo
- **Igual a 1**
  - Agonista total
- **Entre 0 y 1**
  - Agonista parcial
- **Igual a 0**
  - Antagonista

#### 2.3 Antagonista competitivo vs Antagonista No competitivo

- En base a lugar en donde inhiban al receptor
  - Antagonista competitivo
    - Se unen a sitio activo
    - Pueden ser reversibles o irreversibles
      - Inhibición reversible puede ser superada al aumentar concentración de agonista
  - Antagonista no competitivo
    - Se unen al sitio alostérico
    - Cambio conformacional que impide unión de ligando natural

### Receptores de reserva

- Células que llegan al 100% de la respuesta sin activar todos sus receptores
- Al inhibir algunos de forma no competitiva, la célula igualmente logra llegar al 100% de la respuesta

### 2.4 Gráfico Dosis-Respuesta de Agonistas Parciales y Totales (Dualismo Competitivo)

- Dicho fenómeno se observa al combinar Agonistas totales y parciales y representamos las respuestas obtenidas en un gráfico dosis-respuesta
- Existen 2 tipos de gráficos
  - Como se afecta la respuesta del agonista cuando lo probamos con distintas concentraciones **fijas** y **crecientes** de agonista parcial
    - En un primer momento ocurre un sinergismo. Cuando supera la respuesta máxima del agonista parcial entonces pasa a ser un antagonista competitivo.
  - Como se afecta la respuesta del agonista parcial cuando lo probamos con distintas concentraciones **fijas** y **crecientes** de agonista total.
- El resto del gráfico representa las distintas curvas en base a concentraciones crecientes de agonista parcial en el medio.