



- **Tema 2. MECANISMOS GENERALES DE ACCIÓN DE FÁRMACOS.**
- **Concepto. Fármacos de acción inespecífica. Fármacos de acción específica. Introducción a la teoría receptorial.**



Los fármacos producen dos tipos de acciones en el organismo:

Específicas: Mediados por receptores o actúan por su acción sobre dianas en el organismo.

Inespecíficas: No mediados por receptores o por dianas, sino por sus características físico-químicas.

La mayor parte de los fármacos ejercen acciones que son específicas, es decir, que el fármaco actúa sobre algún sistema del organismo

MECANISMOS INESPECIFICOS

Por propiedades químicas

Por propiedades físicas

MECANISMOS INESPECIFICOS

AGENTES ALCALINIZANTES (Neutralizar ácidos)

- **NaHCO₃**: $\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$
- **Al₂O₃, MgO: MAALOX®.**
 - Alternativa en hipertensos.

AGENTES OXIDANTES: antisépticos

- **H₂O₂, aldehidos, Alcoholes, yodopovidona:** oxidar proteínas

MUCOLÍTICOS

- **Bromhexina (BISOLVON®) → Ambroxol (MUCOSAN®):** ↑ la mucosidad por ruptura de puentes disulfuro

CARMINATIVO O ANTIFLATULANTE

- **Simeticona, Dimeticona (AERORED®):** Rompe burbujas de gas
⇒ evita las distensiones por gases.

MECANISMOS INESPECIFICOS

PROTECTORES GASTRICOS:

- Citrato de bismuto

CONTRASTE PARA RADIOGRAFÍAS:

- Sales de bario o de bismuto: opaca

ADSORBENTES-QUELANTES:

- EDTA, carbón activado (tóxicos)
- Penicilamina (Cu: enfermedad de wilson)
- Desferroxamina (hemocromatosis)

RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO: hipolipemiantes

- Colestipol, colestiramina (compuestos aniónicos que fijan sales biliares)

MECANISMOS INESPECIFICOS

AGENTES OSMÓTICOS:

- **Diuréticos: MANITOL**

- ↑ la presión osmótica → atraen el agua → aumenta la excreción de orina.

LAXANTES

- **Osmóticos: Lactulosa (DUFALAC®), LACTITIOL**
- **Incrementadores de masa:** Mucílago, fibra, salvado, etc.
- **Lubricantes:** Glicerina, vaselina, parafina.

PRECIPITANTES DE PROTEÍNAS:

- **Taninos:** Antidiarreicos, hemostáticos

CITOSTÁTICOS:

- **Agentes alquilantes:** Forman enlaces químicos con bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos.

MECANISMOS ESPECIFICOS

La potencia de acción de los fármacos y su especificidad hacen pensar que sus moléculas interaccionan con componentes del organismo

Fármaco como aquella sustancia capaz de modificar la actividad celular

El fármaco no origina mecanismos desconocidos para la célula sino que se limita a estimular o inhibir los procesos propios de estas células.

El fármaco se debe asociar a moléculas específicas, (dianas celulares) \Rightarrow acción de los fármacos

MECANISMOS ESPECIFICOS

- Acciones ejercidas sobre **estructuras precisas**
- Interacción con **receptores** o “**dianas**” ⇒ modificación específica de una función biológica

INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR



RESPUESTA

para que una sustancia produzca un efecto debe unirse a alguna molécula de las células o los tejidos y modificar alguno de los procesos que estos realizan.

Para ello es imprescindible que existan puntos de unión sobre los que actuar y que el fármaco tenga acceso a ellos en concentraciones suficientes.

La inmensa mayoría de los fármacos ejercen sus efectos uniéndose primero a moléculas proteicas que actúan como "dianas".

QUÉ SON LOS RECEPTORES

Estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, que suelen estar asociados a lípidos o cadenas hidrocarbonadas, situados en la membrana plasmática, en el citosol o en el núcleo, a los cuales se unen, de manera selectiva y específica, **sustancias endógenas** como neurotransmisores, hormonas o mediadores celulares.

Los receptores se denominan según los mediadores frente a los cuales responden: adrenérgicos (adrenalina), colinérgicos (acetilcolina), estrogénicos (estradiol), etc.

Como consecuencia de la unión, se modifica la conformación del receptor y se desencadenan cambios celulares (transducción de la señal) que dan lugar a una acción.

Los receptores son los auténticos sensores del sistema de comunicaciones químicas que coordinan la función de todas las células del organismo: reconocen y responden a señales químicas endógenas.

DONDE SE ENCUENTRAN LOS RECEPTORES

La localización del lugar de acción de los fármacos, lo que significa en muchos casos la ubicación del receptor sobre el que ejercen su acción, viene determinada por las propiedades físico químicas de la sustancia biológicamente activa.

Es fácil comprender que sustancias polares e hidrosolubles, que no pueden atravesar las barreras lipídicas celulares, ejercerán su efecto con mayor probabilidad sobre receptores situados sobre la membrana celular (sustancias endógenas como catecolaminas, acetilcolina y las hormonas peptídicas).

Por el contrario, fármacos liposolubles que atraviesan las membranas celulares, tienen su acción en un lugar intracelular (vesículas de secreción, mitocondrias, enzimas solubles) o también en el núcleo o sus ácidos nucleicos.

Los fármacos van a interaccionar con macromoléculas celulares que se pueden encontrar **en la membrana plasmática, el citosol o el núcleo.**

Para que el fármaco se pueda fijar a los receptores y generar una acción farmacológica debe cumplir dos requisitos fundamentales:

- tener afinidad por el receptor
- y ser capaz de activar el receptor y generar respuesta, es decir tener eficacia o Actividad intrínseca

REQUISITOS DE LOS RECEPTORES

Tener ***afinidad*** por el fármaco con el que se fija aunque se encuentre en concentraciones pequeñas: La afinidad se conoce como la capacidad que posee un fármaco para unirse con el receptor específico y formar el complejo fármaco-receptor.

Y tener ***especificidad*** por el fármaco, es decir tener la capacidad de distinguir un ligando de otro y unirse a este ligando. cada fármaco se une a una determinada diana y cada diana reconoce únicamente a un tipo de fármaco.

La afinidad se debe a la formación de enlaces entre el fármaco y su receptor: el más frecuente es el enlace iónico , pero que puede reforzarse con enlaces de van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas.

De forma excepcional se forman enlaces covalentes que son los más firmes y originan interacciones irreversibles.

Por tanto, la fijación de un fármaco “A” a su receptor “R” en general es de carácter reversible, y resulta de la aplicación de la siguiente fórmula:



donde A = moléculas de fármaco;

R número de receptores libre

AR complejo fármaco- receptor o número de receptores ocupados.

Diferencia entre ocupación y activación del receptor

Eficacia sería la tendencia del complejo fármaco-receptor a adoptar la conformación activa (AR^*) en vez de la de reposo (AR)

Un fármaco con eficacia cero ni activa receptor ni obtiene respuesta.

Un fármaco con eficacia alta es agonista puro.

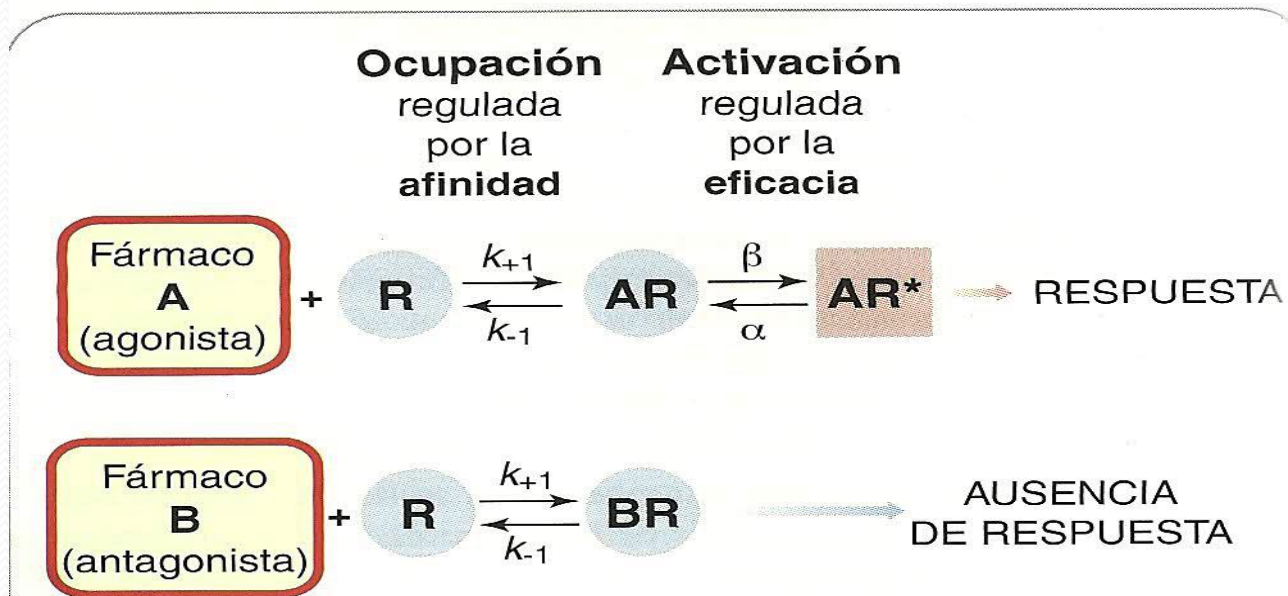


Figura 2.1 Distinción entre la unión del fármaco y la activación del receptor. En el texto (páginas 15-20) se explican las constantes de velocidad k_{+1} , k_{-1} , β y α , que se aplican a las reacciones de unión y activación, respectivamente. El ligando A es un agonista, ya que activa al receptor, mientras que el ligando B es un antagonista.

El mero hecho de que un fármaco interactúe de forma específica y con elevada afinidad con un receptor no es motivo suficiente para que como consecuencia de esa unión se produzca una acción farmacológica.

Para que esto ocurra el fármaco debe tener la capacidad de modificar la molécula receptora para que se desencadene un efecto.

Se define **Eficacia** de un fármaco a la capacidad de este fármaco para, a partir de su interacción con un receptor, modificar diversos procesos de transducción de respuesta celular y generar una respuesta biológica, es decir activar al receptor. El fármaco que tiene esa característica se denomina **agonista. (afinidad + eficacia)**

Por el contrario el fármaco que se une al receptor y no es capaz de activarlo, se **denomina antagonista**. Estos pueden bloquear al receptor e impedir que el agonista ejerza su acción. **(afinidad sin eficacia)**

Tanto los fármacos agonistas como antagonistas se pueden fijar a un mismo receptor por cuya ocupación podrían competir o no competir.

Modelo de estados del receptor: R y R*

El receptor puede estar en estado inactivo “R” o activo “R*”, de forma que el fármaco añadido puede encontrar equilibrio entre los dos, ya que el receptor puede estar en forma activa “R*” de manera constitutiva, aunque no haya ningún ligando.



Si el fármaco “Y” tiene mayor afinidad por R*, el equilibrio se desplazaría hacia R*, y el fármaco será **agonista**.

Si su afinidad es muy alta por R*, casi todos los receptores que ocuparía adoptarían la conformación R*Y y el fármaco será **agonista puro**.

Si tiene solo cierto grado de selectividad para R*, no ocuparía todos los rec y sería **agonista parcial**.

Si solo muestra selectividad para R, el equilibrio se desplazaría hacia R y el fármaco sería **agonista inverso**.

Un antagonista sería aquel fármaco que tiene la misma afinidad por cualquiera de los dos estados, por tanto no alteraría el equilibrio.

Si bien los agonistas son capaces de producir respuesta por si mismo, la respuesta no es “del todo o nada”, y su magnitud dependería de otro parámetro denominado “ **actividad intrínseca α** “.

Esta se define como la capacidad del fármaco de originar una respuesta biológica una vez se ha unido al receptor.

Agonistas Completos o puros: cuando el efecto farmacológico es máximo y la actividad intrínseca es igual a 1. ($\alpha = 1$) (muy alta capacidad de ocupar los rec y activarlos)

Agonistas Parciales: El efecto biológico no llega al máximo y su actividad intrínseca esta comprendida entre 0 y 1. ($0 < \alpha < 1$) (Baja capacidad para ocupar los rec y activarlos)

Agonistas Inversos: se unen al receptor en su estado basal y reducen la fracción de receptores en estado activado.

Fármacos antagonistas: presentan afinidad, pero NO actividad intrínseca.

la representación de la respuesta farmacológica en función de la concentración de un agonista puro A origina una curva dosis-respuesta.

Si la concentración se expresa en forma aritmética la curva es **hiperbólica**, comienza en el origen y se aproxima de manera asintótica a la eficacia máxima.

Si la conc de A se expresa en forma logarítmica, la representación adquiere la forma de una curva **sigmoidea simétrica** que se acerca asintóticamente al valor cero y al máximo.

Será simétrica en el punto en el que se consigue el 50% del efecto máximo, obteniéndose en ese punto la pendiente máxima de la curva. Y la curva en esta región central se aproximaría a una recta.

El eje de abscisas indica la **potencia del fármaco**.

Potencia de un fármaco

- Dosis de fármaco necesaria para obtener un efecto determinado
- A mayor potencia menor cantidad de fármaco se necesita para conseguir ese efecto.
- Se suele relacionar con la dosis eficaz 50 (DE50).
- Se define la DE50 como la cantidad de fármaco capaz de producir un 50% del efecto máximo.

TIPOS DE ANTAGONISMO

Antagonistas: fármacos con afinidad por el receptor del principio activo principal, pero se oponen al efecto del agonista puesto que bloquean su receptor.

Antagonismo competitivo: ocupan el receptor sin activarlo, por lo que la única manera de “vencerlos” es aumentando la dosis del principio activo agonista.

- El agonista es capaz de desplazar al antagonista de sus receptores por ocupar los rec vacantes, impidiendo la asociación del antagonista. Por eso la curva se desplaza hacia la derecha sin que varíe la pendiente o el máximo de efecto.
- Solo se vence el antagonismo al aumentar la dosis del agonista.
- Suelen utilizarse para desplazar el principio activo principal del receptor generalmente en intoxicaciones.

Antagonismo no competitivo: en este caso el antagonista se une al receptor pero por otro punto de unión distinto al del principio activo principal.

- La acción del agonista queda anulada sin que el incremento de su concentración permita alcanzar una ocupación máxima de receptores, por lo que el efecto del agonista siempre será bajo.
- Sirven para disminuir el efecto máximo del principio activo.

Antagonismo irreversible: se produce cuando un fármaco posee varios grupos reactivos que forman enlaces covalentes con el receptor.

- El fármaco se disocia muy despacio o no lo hace en absoluto
- La ocupación por el antagonista apenas varía en presencia del agonista y no será superable.
- Así nunca se produce la ocupación completa de los receptores por el agonista y nunca se alcanza el efecto máximo del agonista.

Antagonistas negativos, también llamados **Agonistas inversos**:

- Se unen al receptor y producen un efecto totalmente inverso al del principio activo principal (vasoconstricción por vasodilatación por ejemplo) porque son más afines al estado inactivo del receptor.
- Su efecto es parecido al de un antagonista competitivo.

UTILIDAD

HIPOESTIMULACIÓN ENDÓGENA \Rightarrow USAR AGONISTA

HIPERESTIMULACIÓN ENDÓGENA \Rightarrow USAR ANTAGONISTA