

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS FARMACODINAMIA

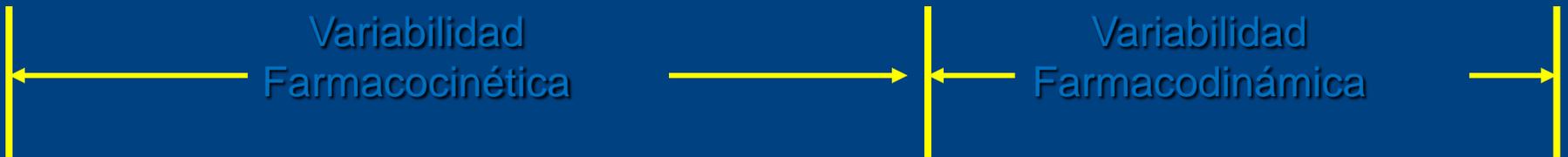
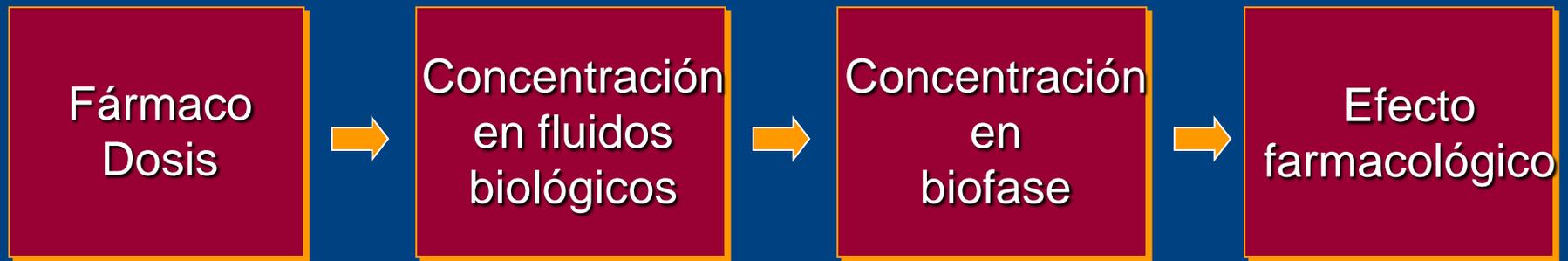
JULIO CESAR GARCIA CASALLAS QF MD Msc
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA CLINICA Y
TERAPEUTICA



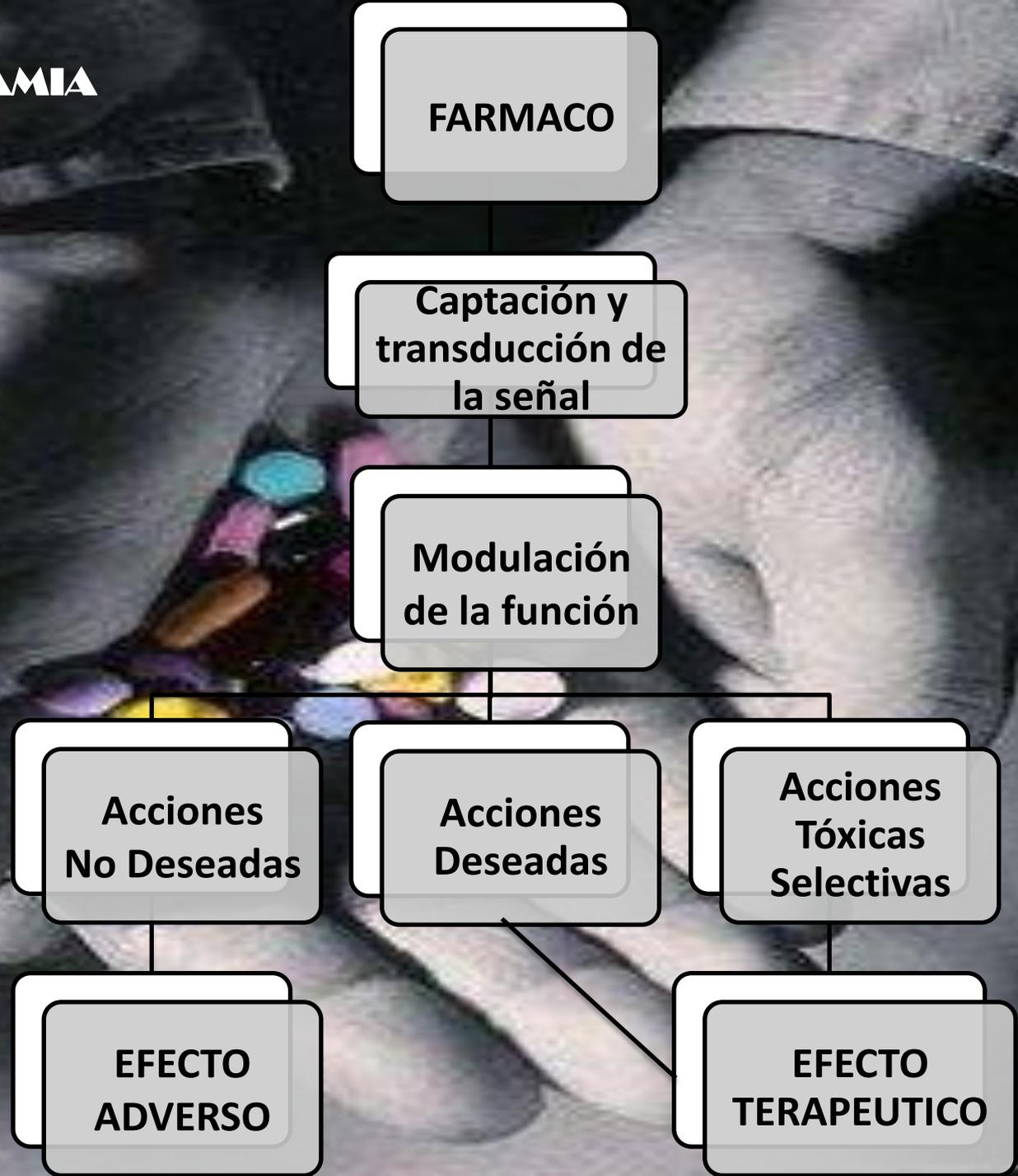
“...si no fuera por la gran variabilidad entre los pacientes la medicina podría ser considerada como una ciencia y no un arte”

“The Principles and Practice of Medicine”
William Osler, 1892

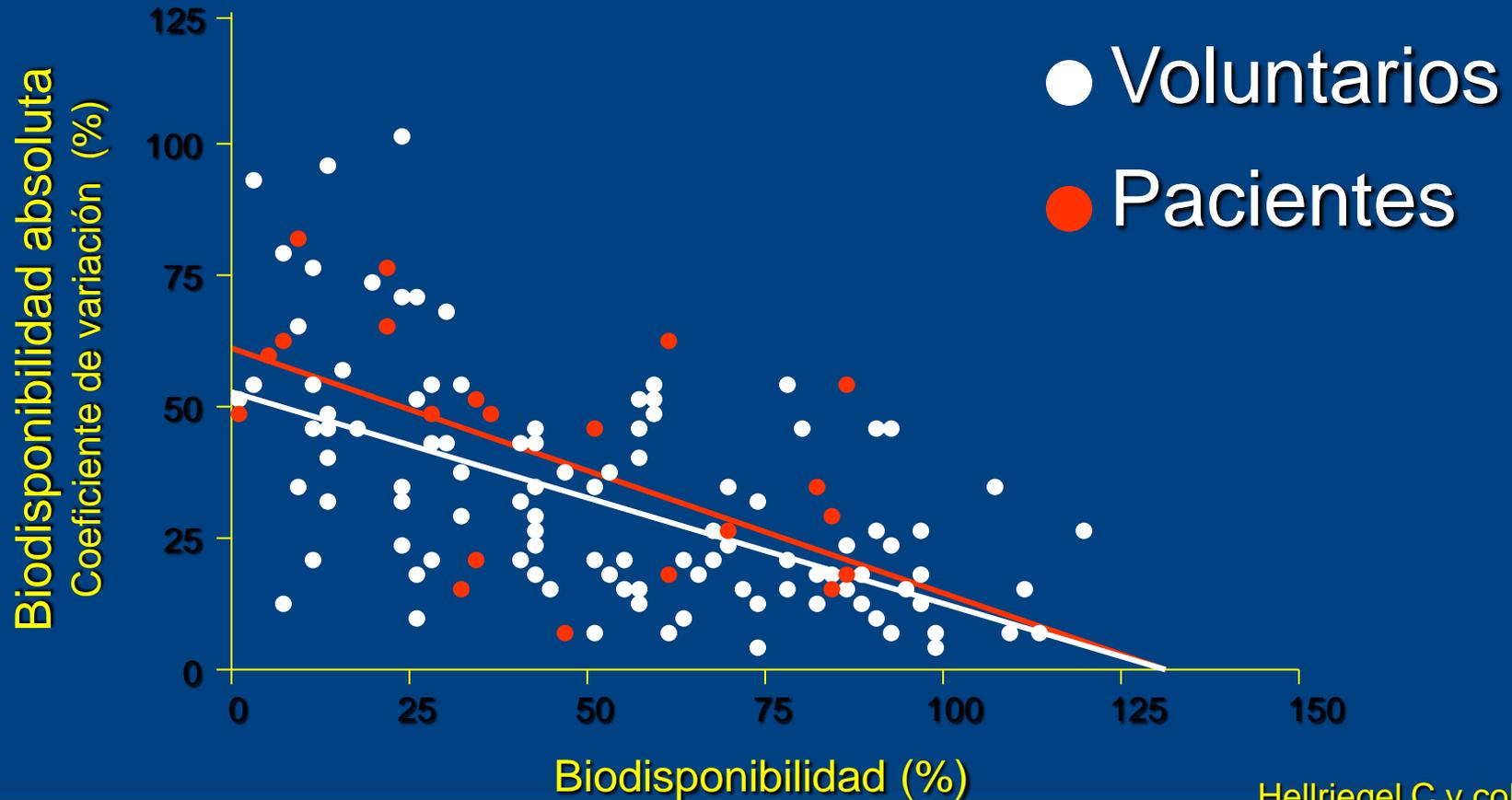




FARMACODINAMIA



Biodisponibilidad absoluta y variabilidad interindividual



Hellriegel C y cols., 1996

Definiciones

- **Farmacodinamia:** parte de la farmacología que estudia el mecanismo de acción de los fármacos
- **Mecanismo de acción:** conjunto de acciones y efectos que generan una modificación molecular al unirse un fármaco, tóxico o medicamento con su estructura blanco (sitio de acción)
- **Efecto:** consecuencia final de esa unión, que es clínicamente apreciable y a veces cuantificable
- **Modo de acción:** serie de eventos que enlazan el mecanismo de acción con el efecto

Teoría de Receptores

- Los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco se dan por sus interacciones con moléculas
- La mayoría de los fármacos actúan mediante la asociación con moléculas específicas, alterando sus actividades biológicas
- Receptor:
Componente de una célula que interactúa con una molécula, iniciando una cadena de eventos bioquímicos que generan efectos moleculares de respuesta. Son el principal objeto de estudio de la **farmacodinamia**

Receptores Farmacológicos

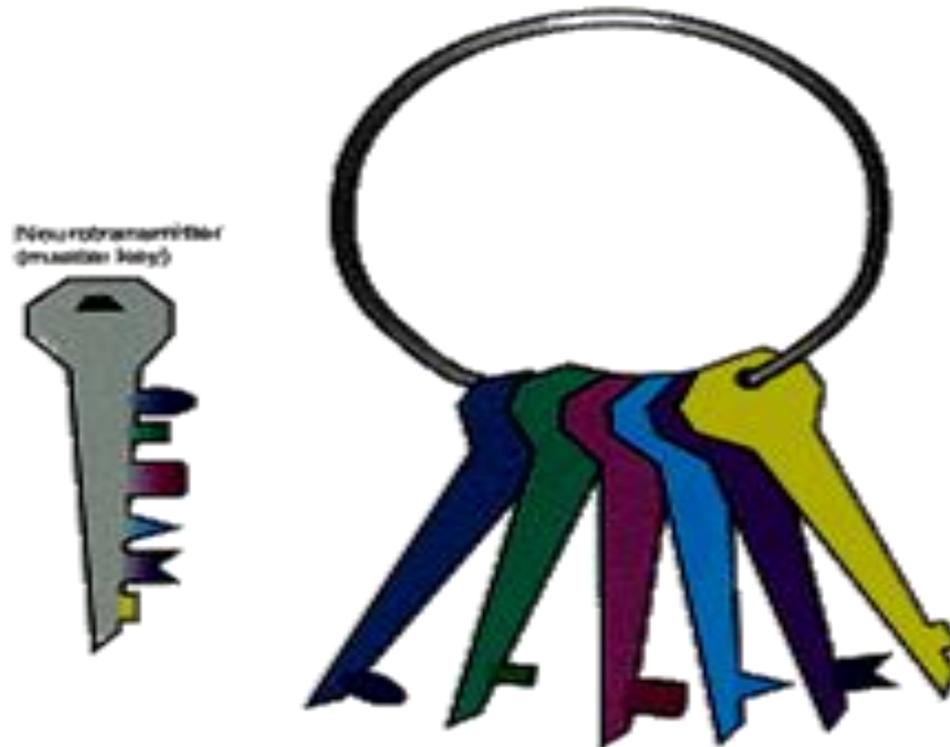
- Un Fármaco se puede unir a una molécula produciendo una modificación en ella y originar cambios en la actividad celular, ya sea estimulando o inhibiéndola.
- Los RECEPTORES FARMACOLÓGICOS son:
“las moléculas con que los fármacos son capaces de interactuar selectivamente, generándose como consecuencia de ello una modificación en la función celular”

Teoría de Receptores

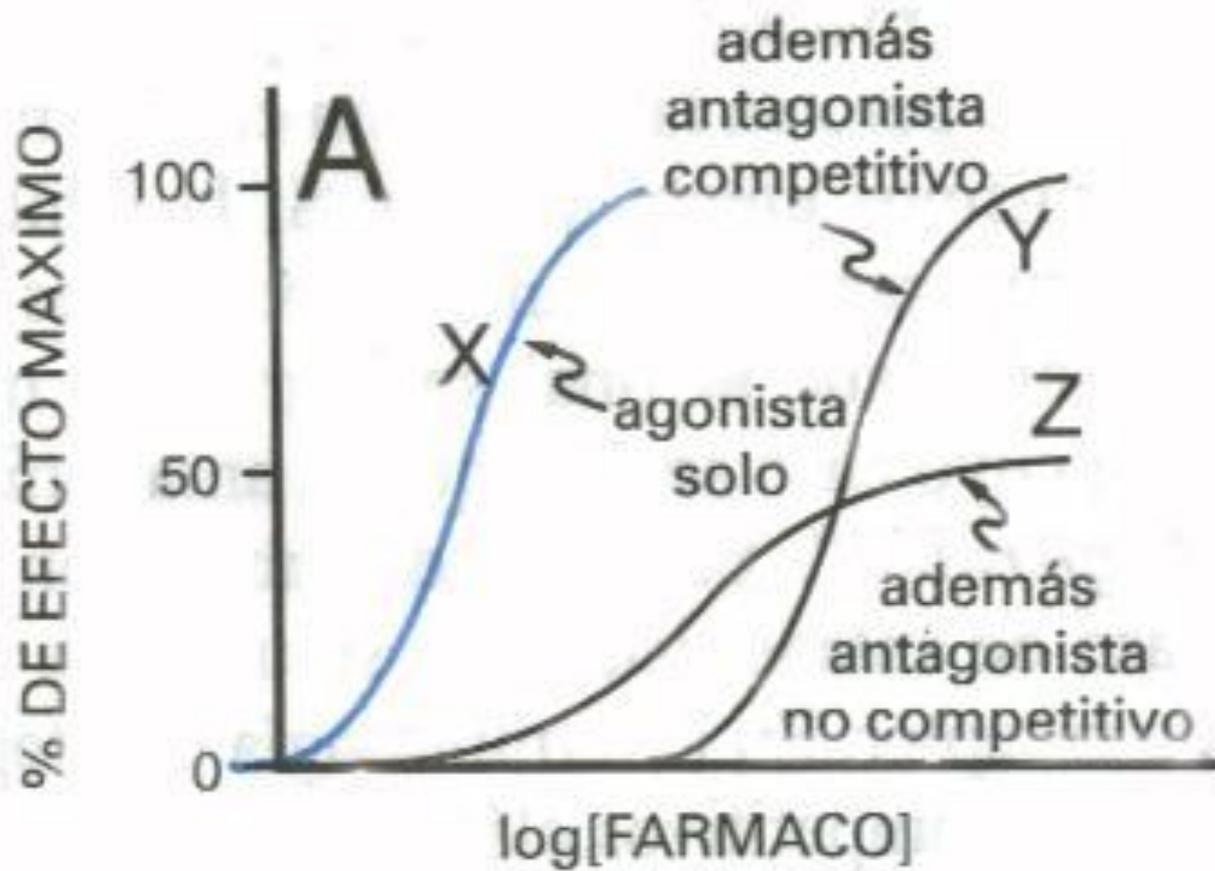
- La interacción con los receptores es la base del mecanismo de acción farmacológico:
 - Los receptores determinan las relaciones cuantitativas entre la dosis o la concentración de un medicamento y sus efectos farmacológicos
 - Los receptores son responsables de la selectividad del efecto de un medicamento
 - Los receptores median las acciones de los fármacos agonistas y antagonistas
- La mayoría de los receptores son polipéptidos, con diferentes formas y cargas eléctricas

INTERACCION F-R

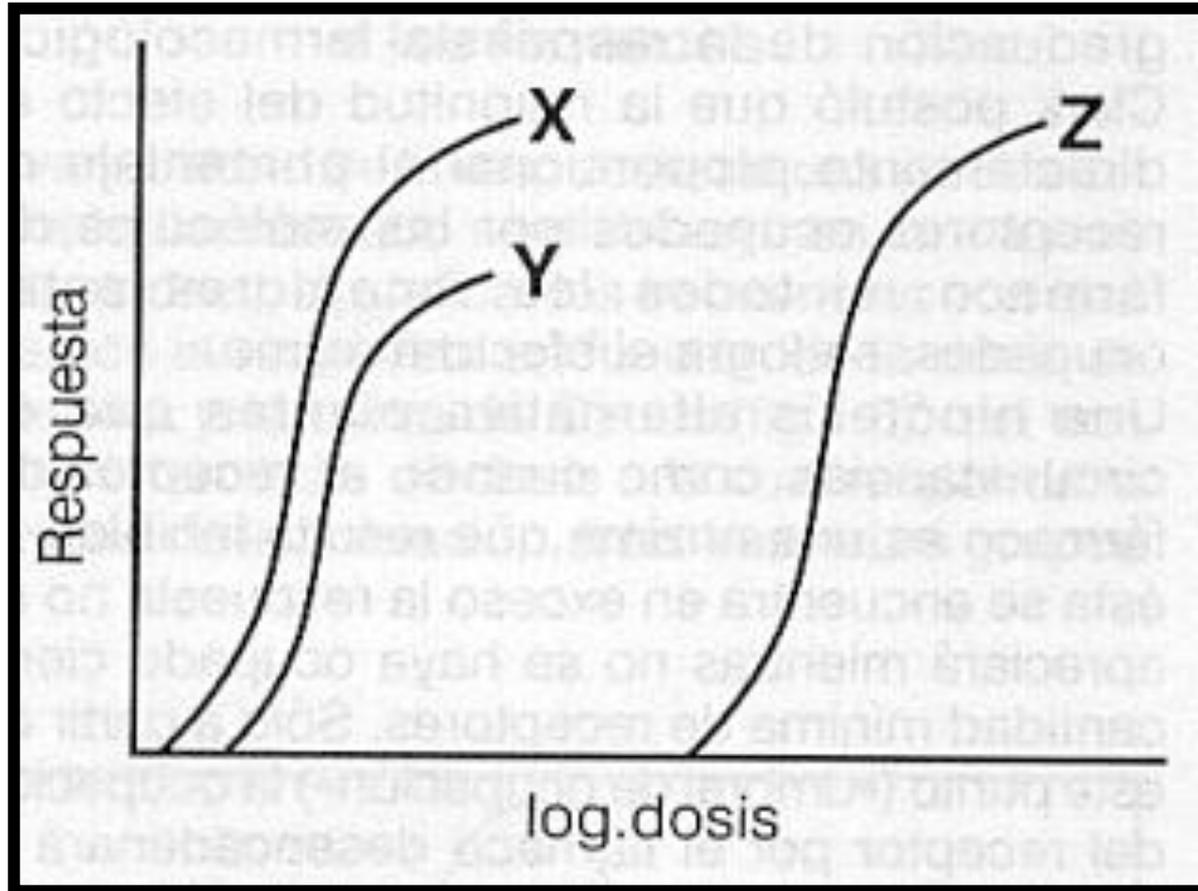
SELECTIVIDAD DE ACCIÓN



- **Afinidad:** capacidad de unión o fijación del fármaco al receptor
- **Eficacia o actividad intrínseca:** capacidad para producir la acción fiso-farmacológica después de unión del fármaco



Teoría de Receptores



Prof. Dr. J. M. Rodríguez

FARMACODINAMIA

- VARIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN LOS HUMANOS: (Campana de Gauss)
- Hiperreactivos – hiporreactivos
- Tolerancia- taquifilaxia

- **Tolerancia:**

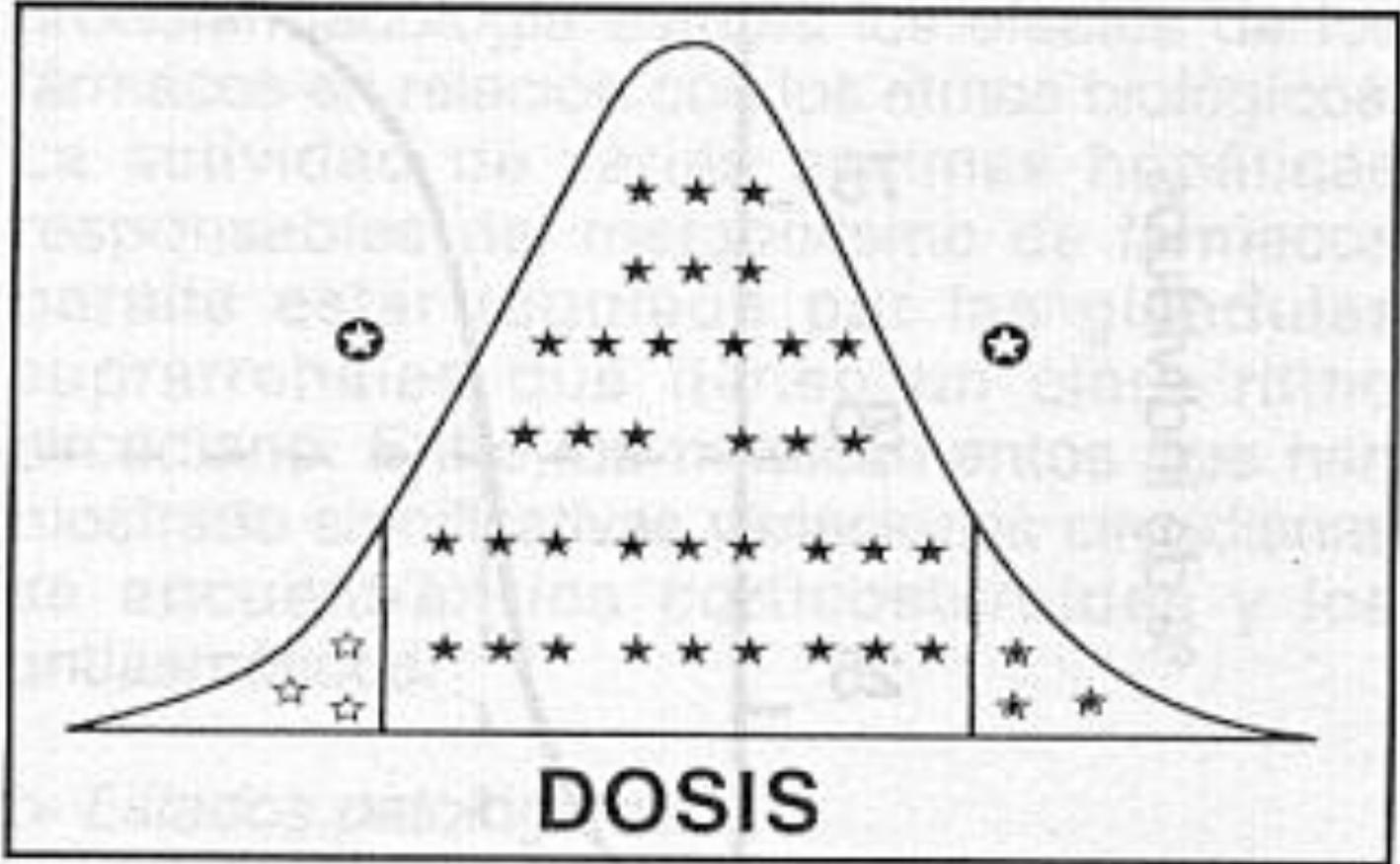
Disminución gradual del efecto del fármaco, luego de su administración repetida o crónica

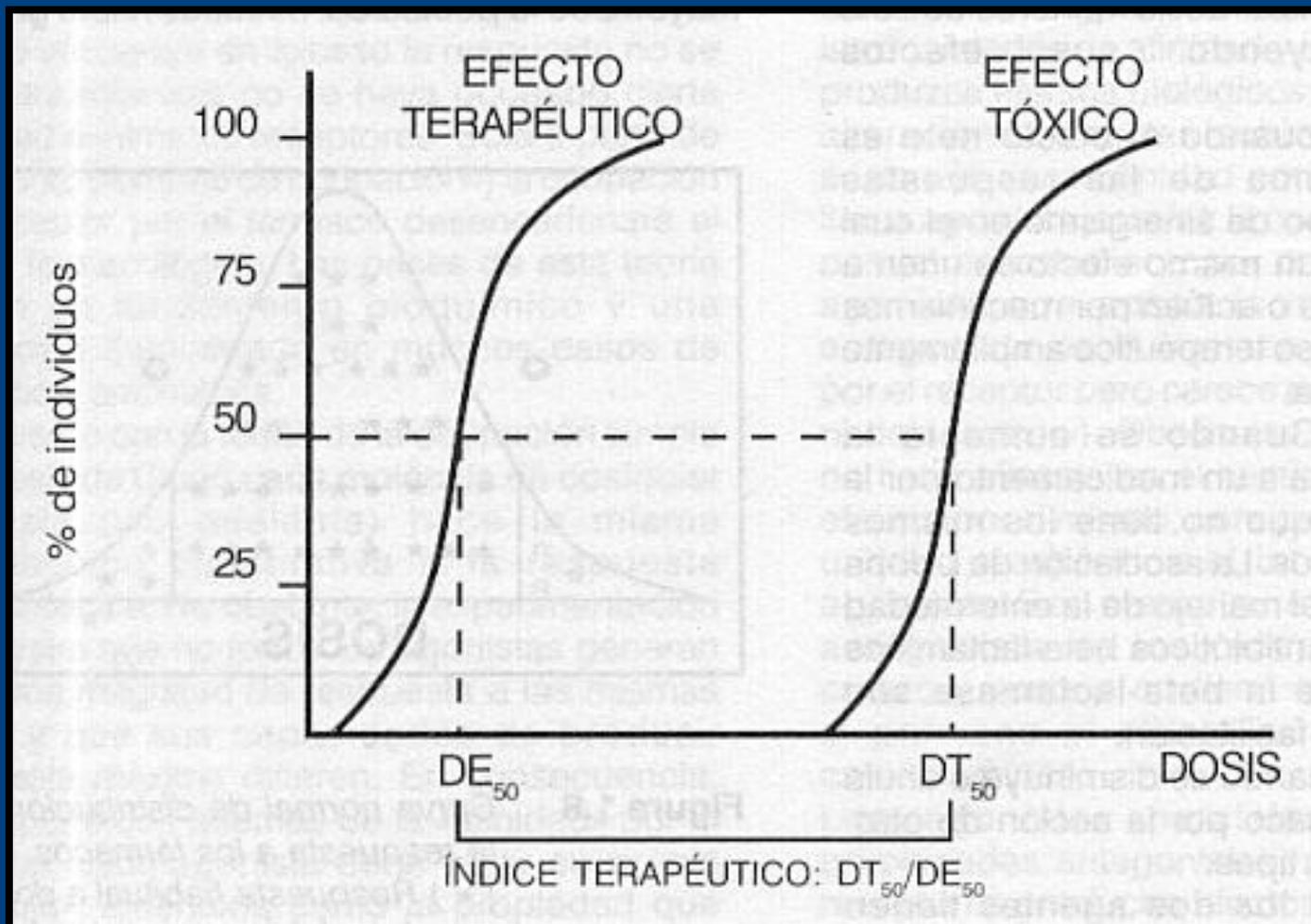
Mecanismo: Farmacocinetico- Metabolismo

Farmacodinamia – Adaptacion o receptores

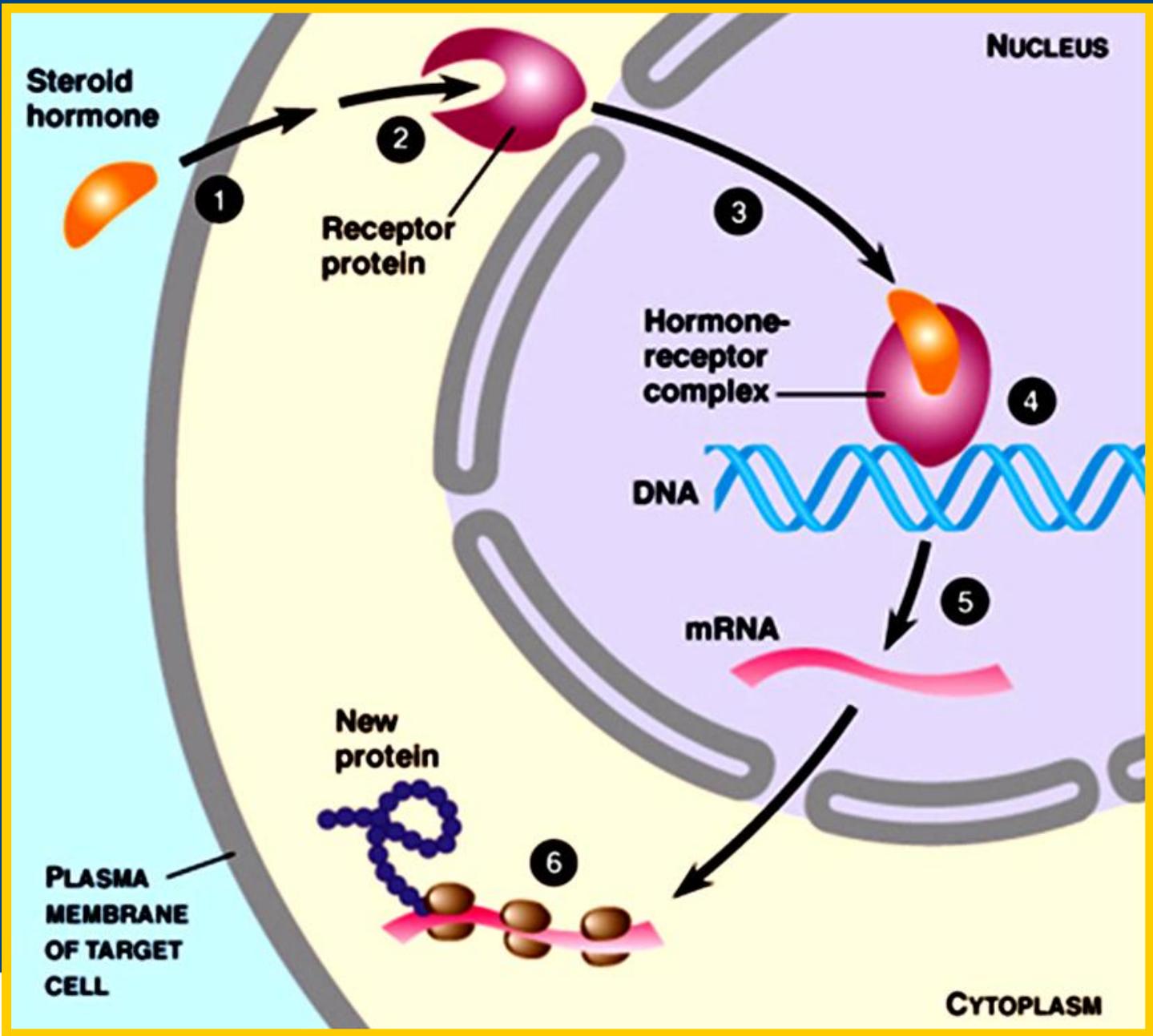
Tolerancia cruzada: Alcohol – Anestésicos generales

Taquifilaxis: Tolerancia rápida y pasajera

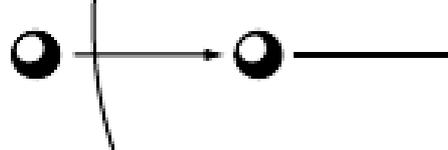
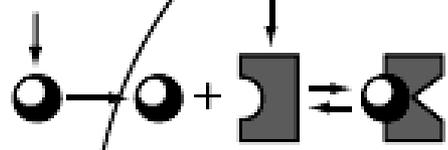




INTERACCIÓN FARMACO-RECEPTOR



Molécula esteroidea



Sitio aceptor

ADN

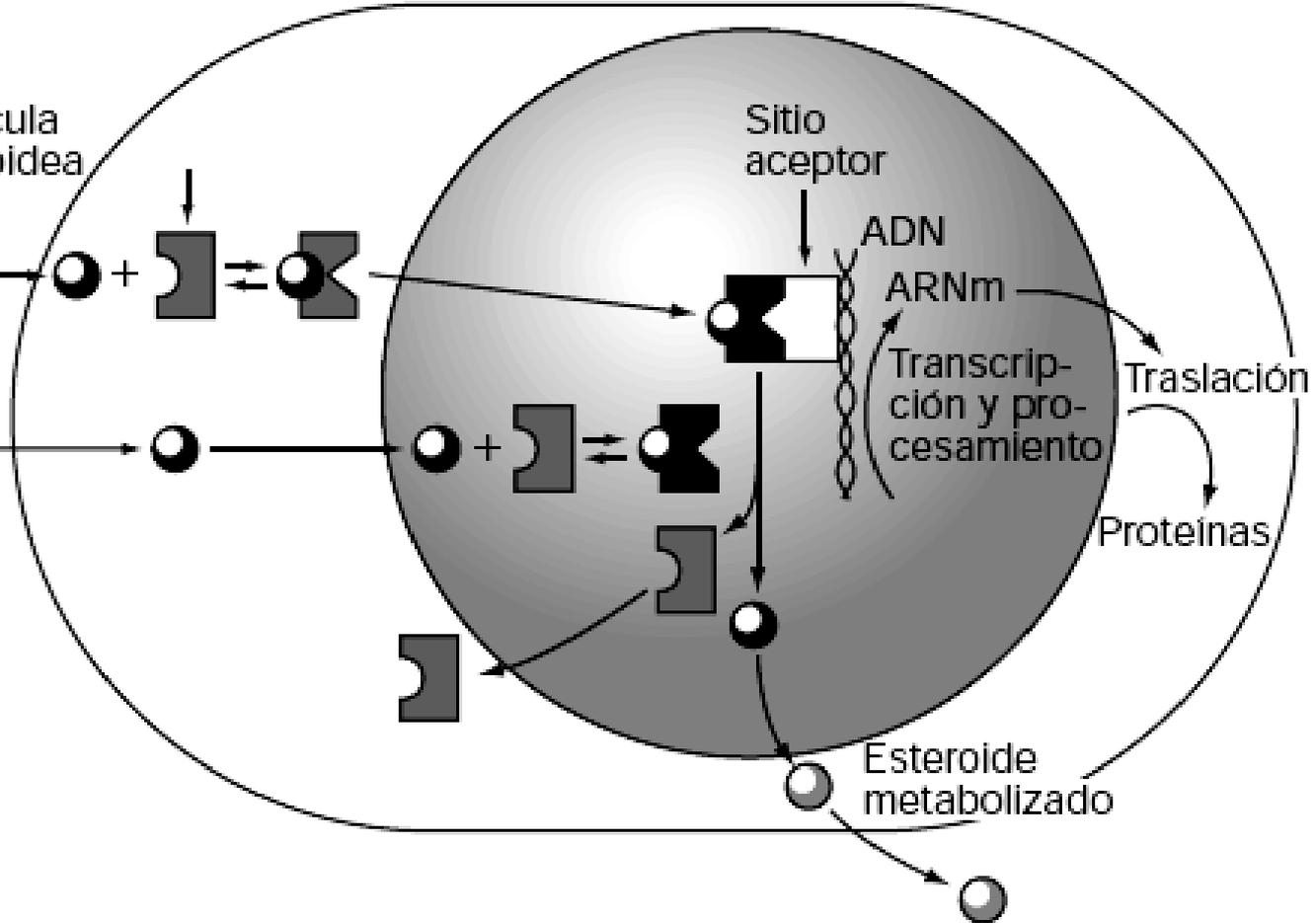
ARNm

Transcripción y procesamiento

Traslación

Proteínas

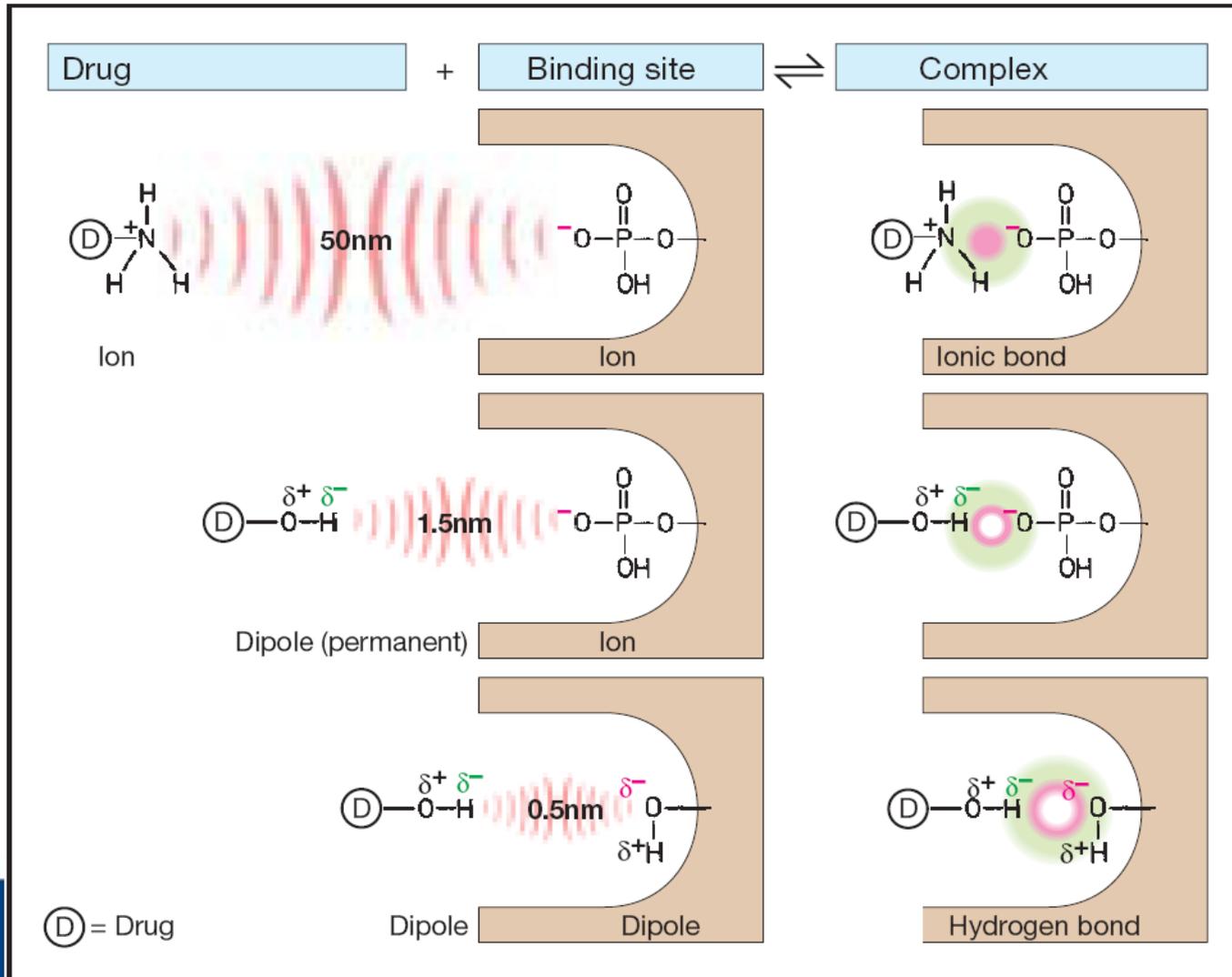
Esteroides metabolizado



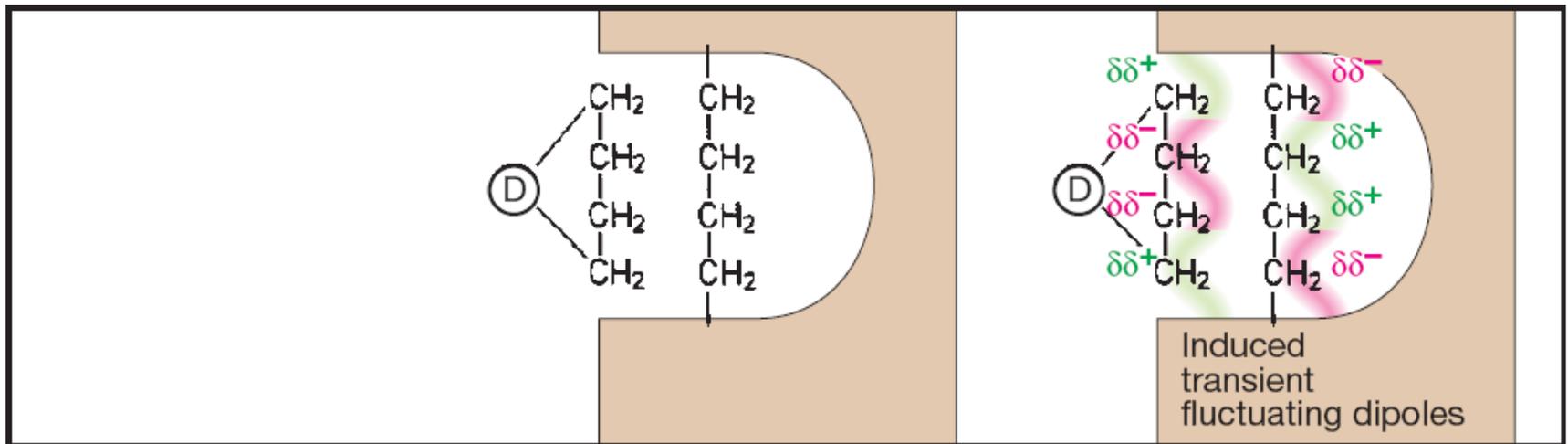
TIPOS DE INTERACCIONES F-R

- Los tipos de interacciones entre un FÁRMACO y su RECEPTOR son del tipo:
- INTERACCIONES COVALENTES.
- INTERACCIÓN ELECTROSTÁTICA:
 - INTERACCION IÓNICA.
 - INTERACCIÓN IÓN-DIPOLO.
 - INTERACCIÓN DIPOLO-DIPOLO.
- INTERACCIONES DE VAN DER WAALS.
- INTERACCIONES HIDROFÓBICAS.

INTERACCIONES ELECTROSTÁTICAS

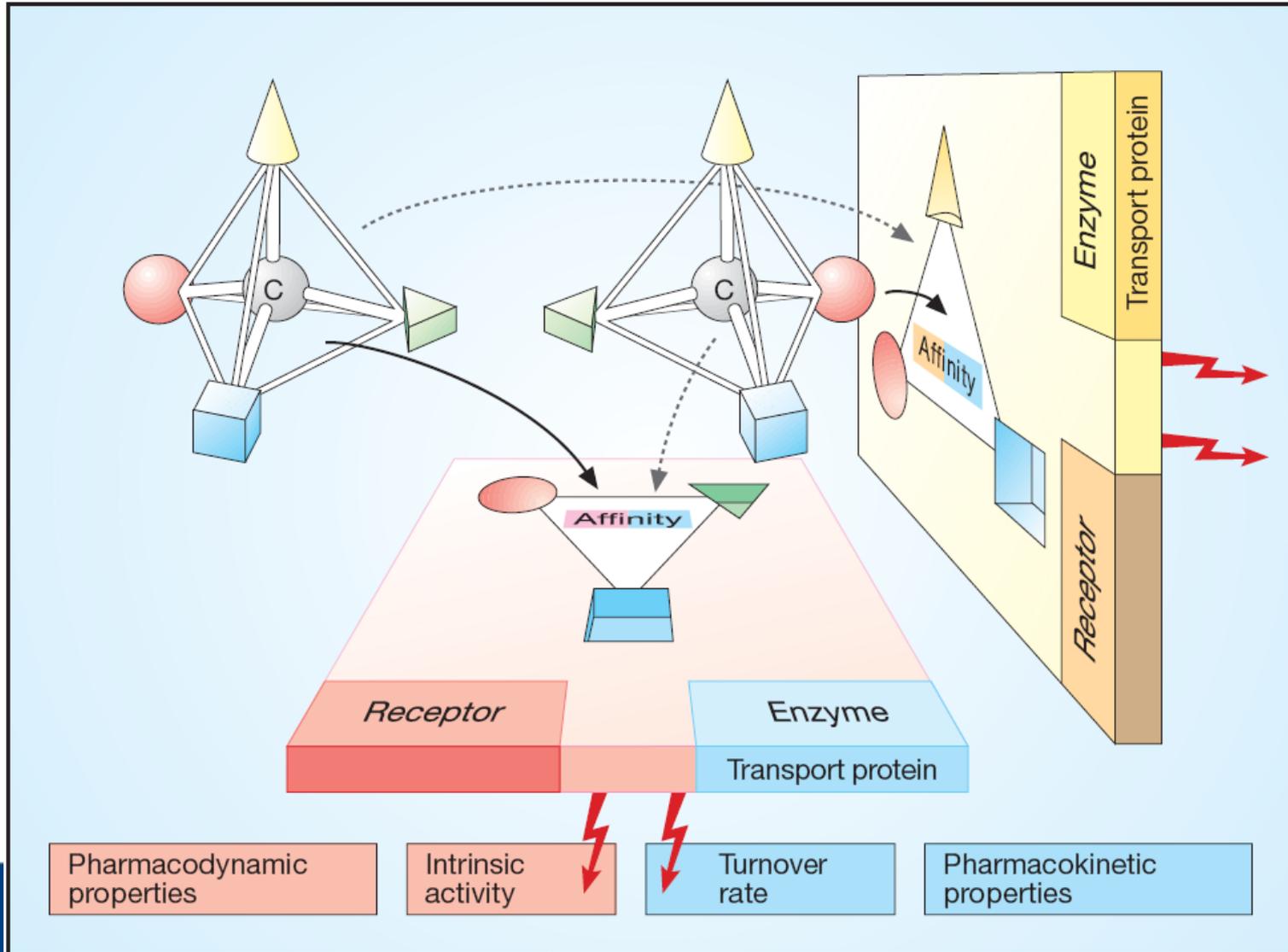


INTERACCIONES DE VAN DER WAALS



ESPECIFICIDAD

ENANTIOSELECTIVIDAD



- Para que un FÁRMACO pueda interactuar con un receptor debe poseer una cierta estructura espacial que le permita unirse al receptor.
- En una mezcla racémica, ambos estereoisómeros poseen diferente eficacia.

INTERACCION FARMACODINAMIA

- SINERGISMO
- ANTAGONISMO

SINERGISMO

- Definición :

Aumento farmacológico cuando se administra dos fármacos juntos

SINERGISMO

- **Sinergismo de sumacion**
- **Sinergismo de potencializacion**
- **Sinergismo de facilitación**

Ventajas

Menos dosis

Disminución de efectos colaterales

T.L. corto

Efecto farmacologico prolongado

Sinergismo: Mecanismo de accion

- Sumacion : Ambos fármacos deben de ser agonista, unirse al mismo receptor
- Potencializacion : Reacciona diferentes receptores, mismo efecto
- Facilitación : Cambio físico

ANTAGONISMO

- Definición:

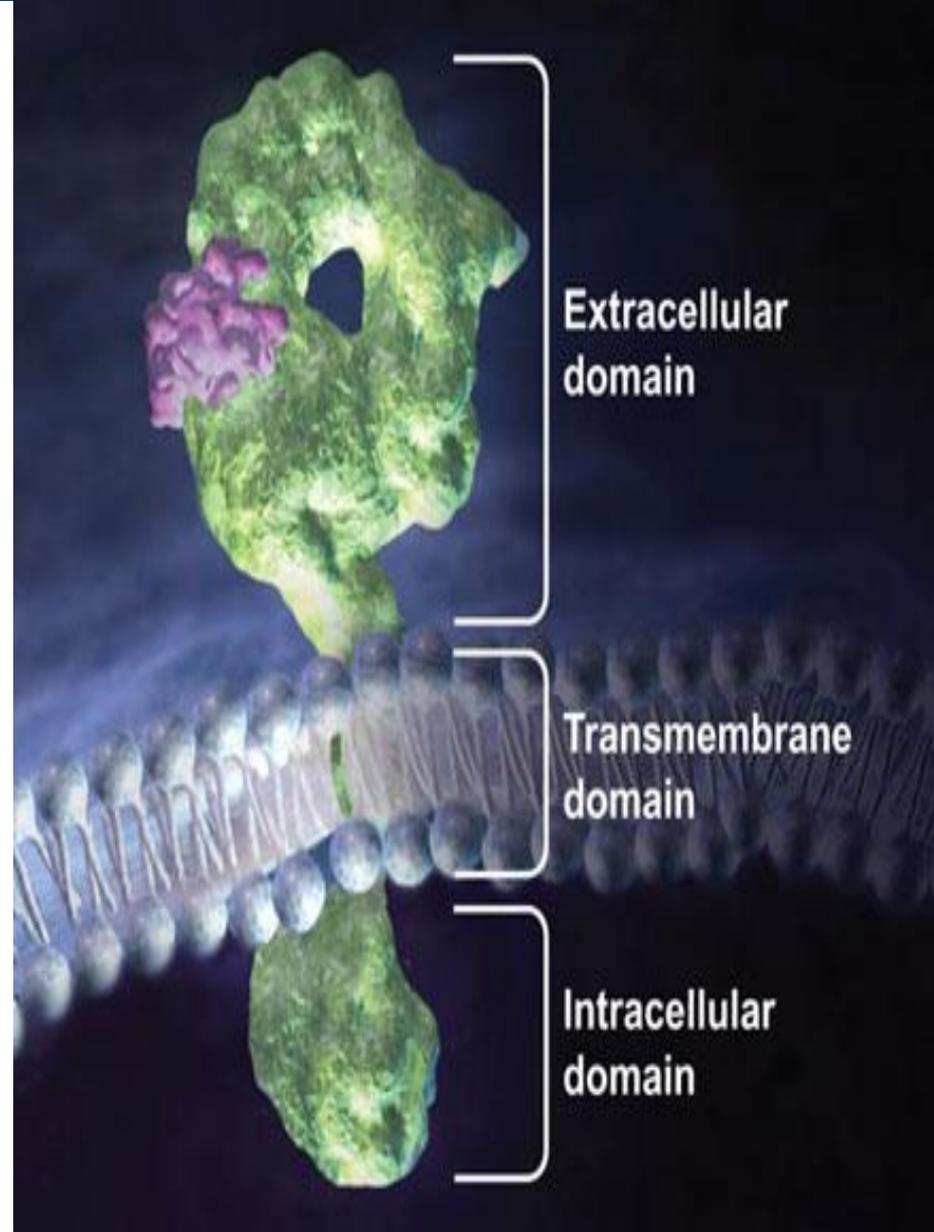
Es la disminución o anulación de la acción farmacológica por la acción de otro fármaco

Antagonismo

- Antagonismo competitivo
- Antagonismo no competitivo
- Antagonismo fisiológico

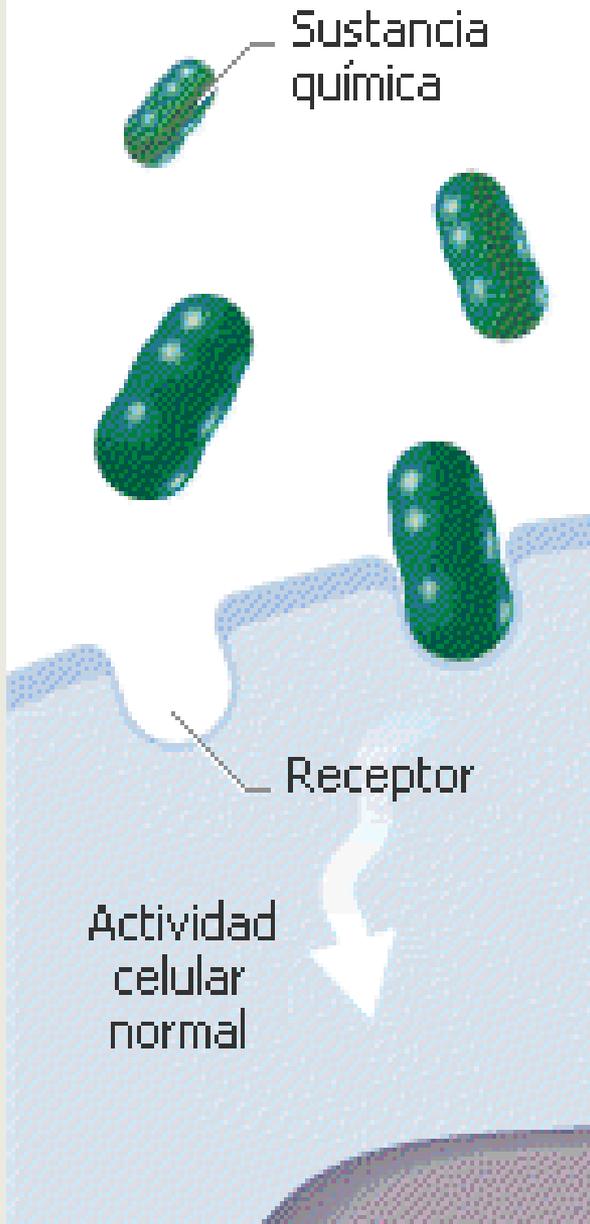
RECEPTOR

Componente de una célula u organismo que interactúa con un fármaco e inicia una cadena de fenómenos bioquímicos que originan los efectos observados del fármaco.



Los fármacos también se pueden unir a sitios no específicos
(Tej. Adiposo)

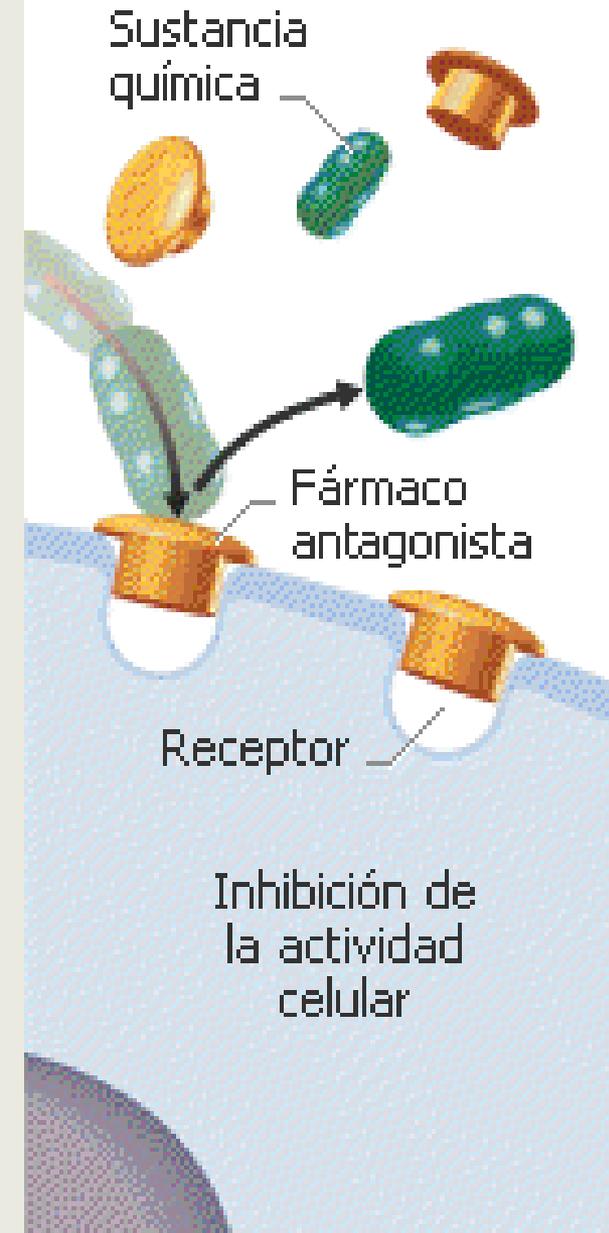
Antes de tomar el medicamento



Fármaco agonista

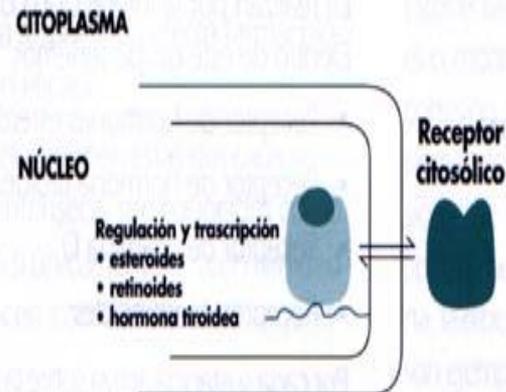
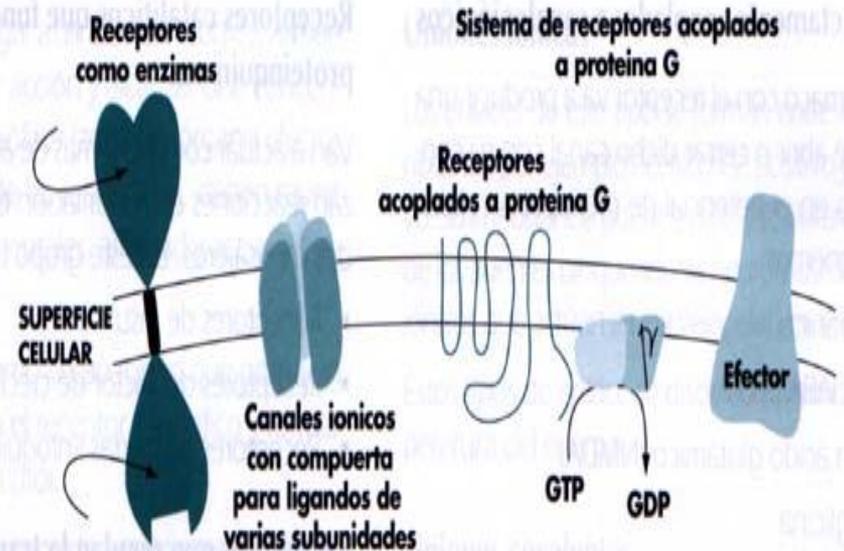


Fármaco antagonista

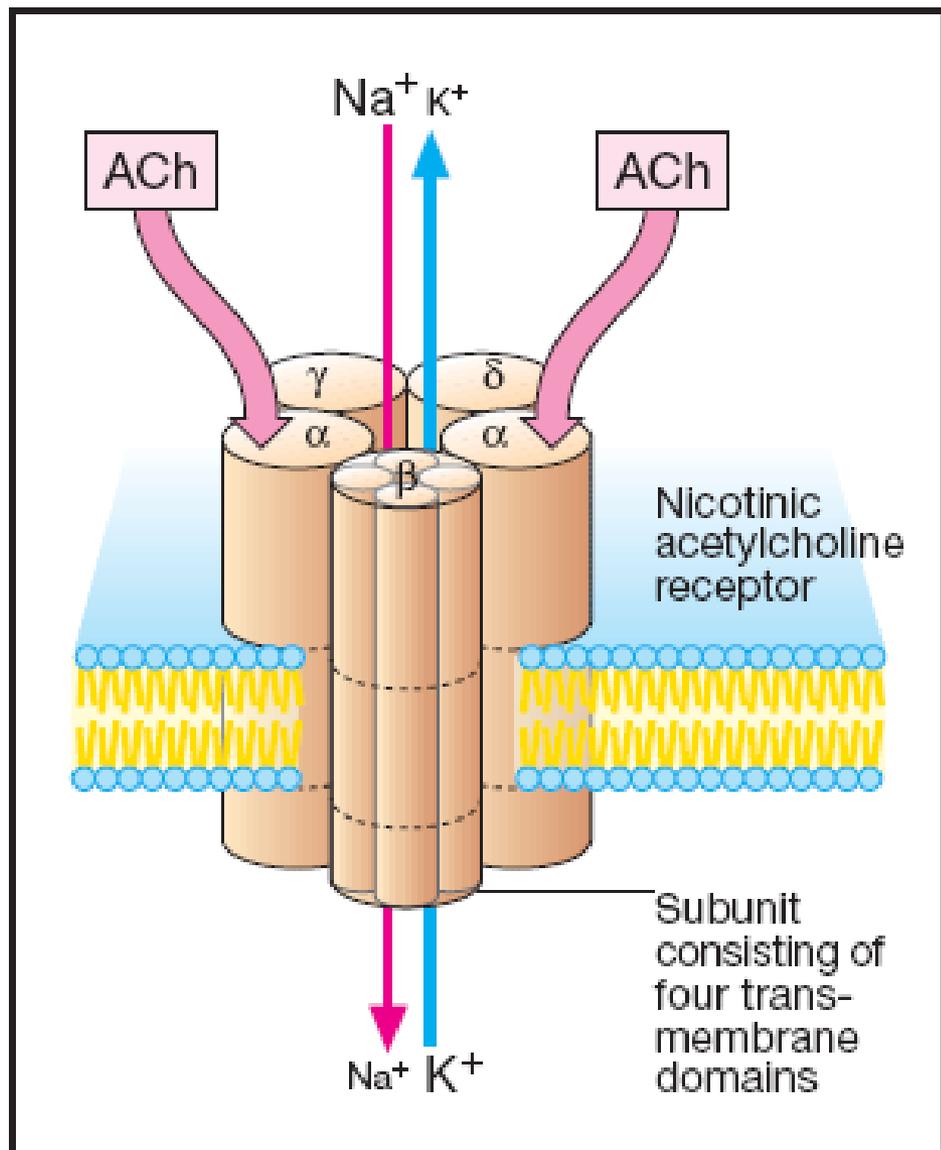


TIPOS DE RECEPTORES

1. Canales iónicos
2. Receptores para sustancias liposolubles
3. Con actividad tirosina quinasa
4. Receptores acoplados a proteínas G



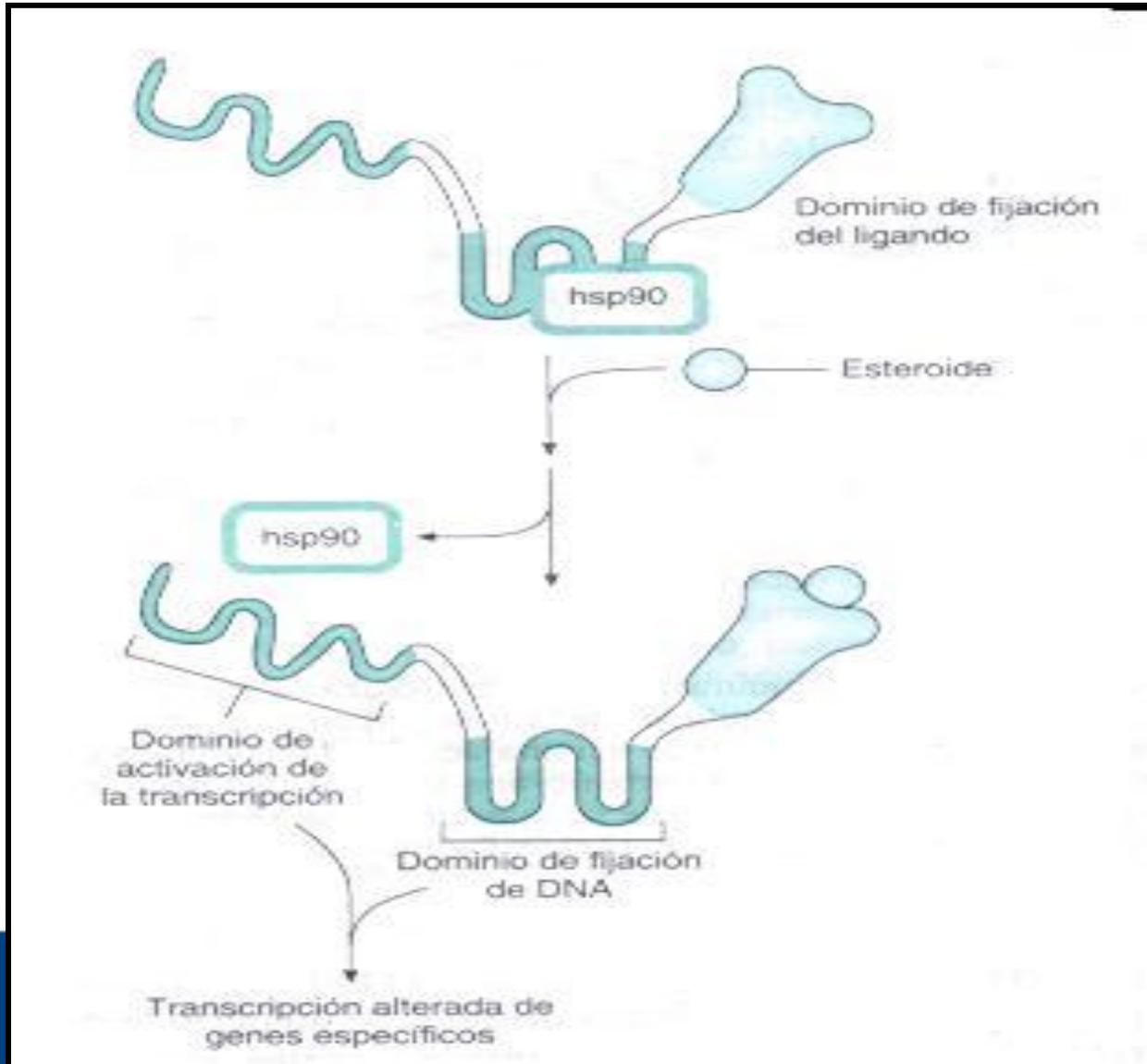
1. CANAL IÓNICO



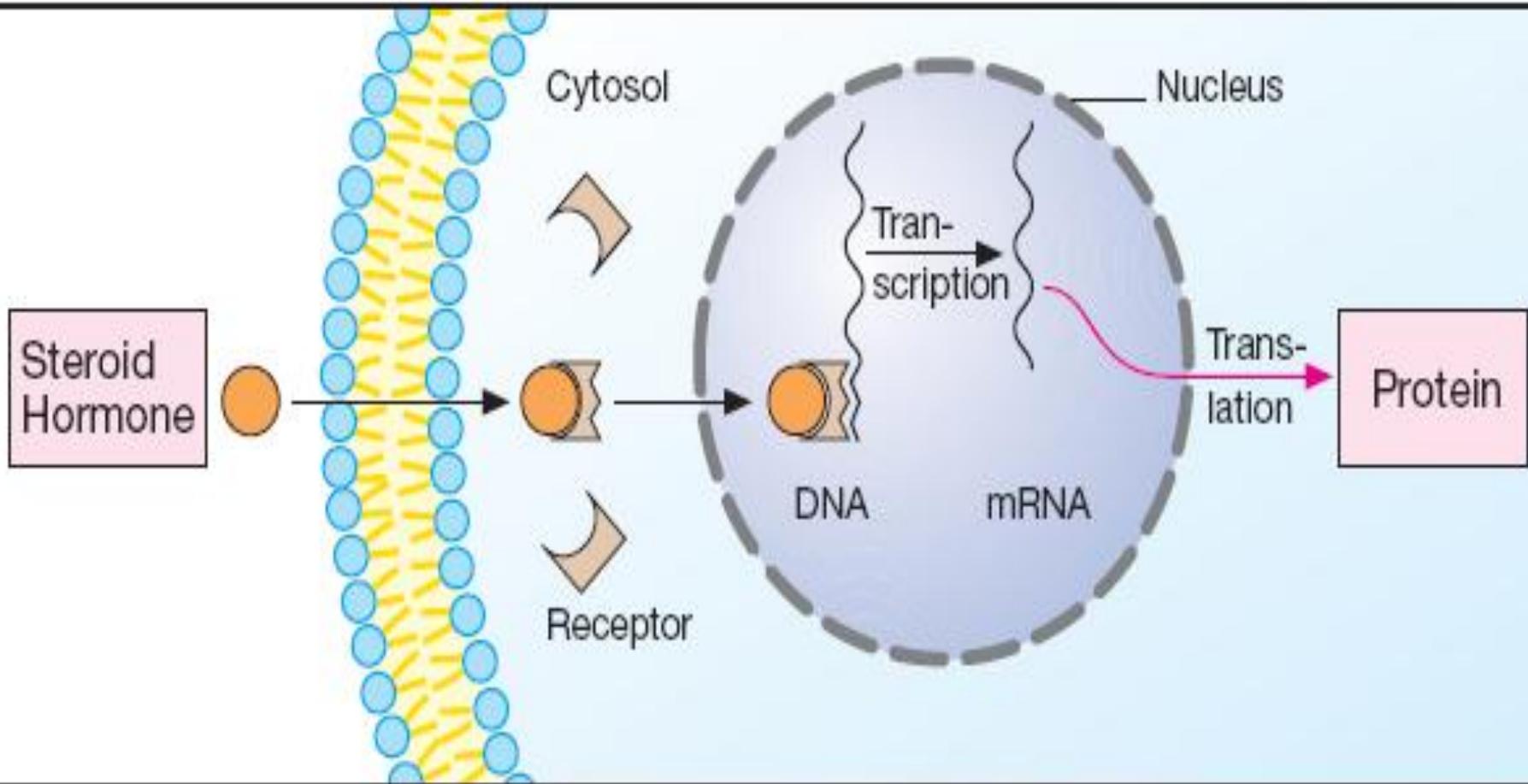
B. Ligand-gated ion channel



2. RECEPTOR PARA SUSTANCIAS LIPOSOLUBLES

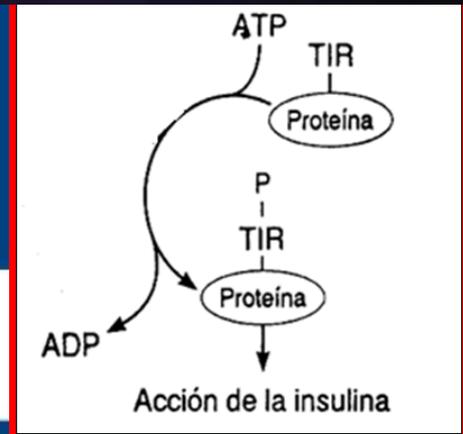
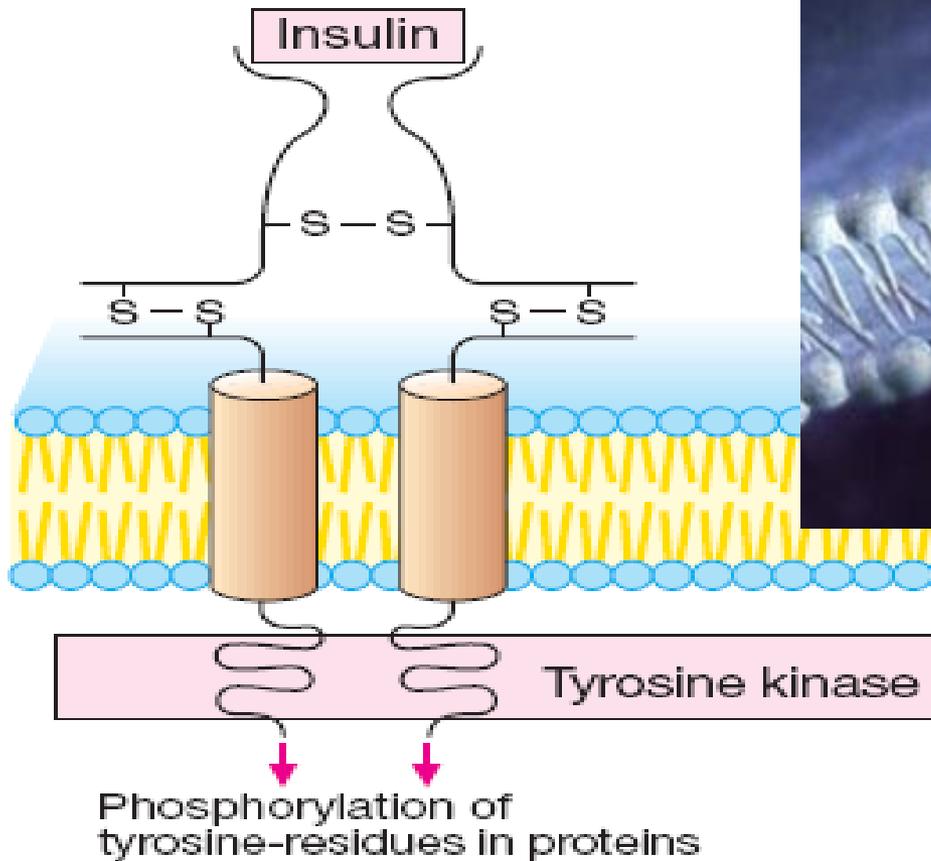
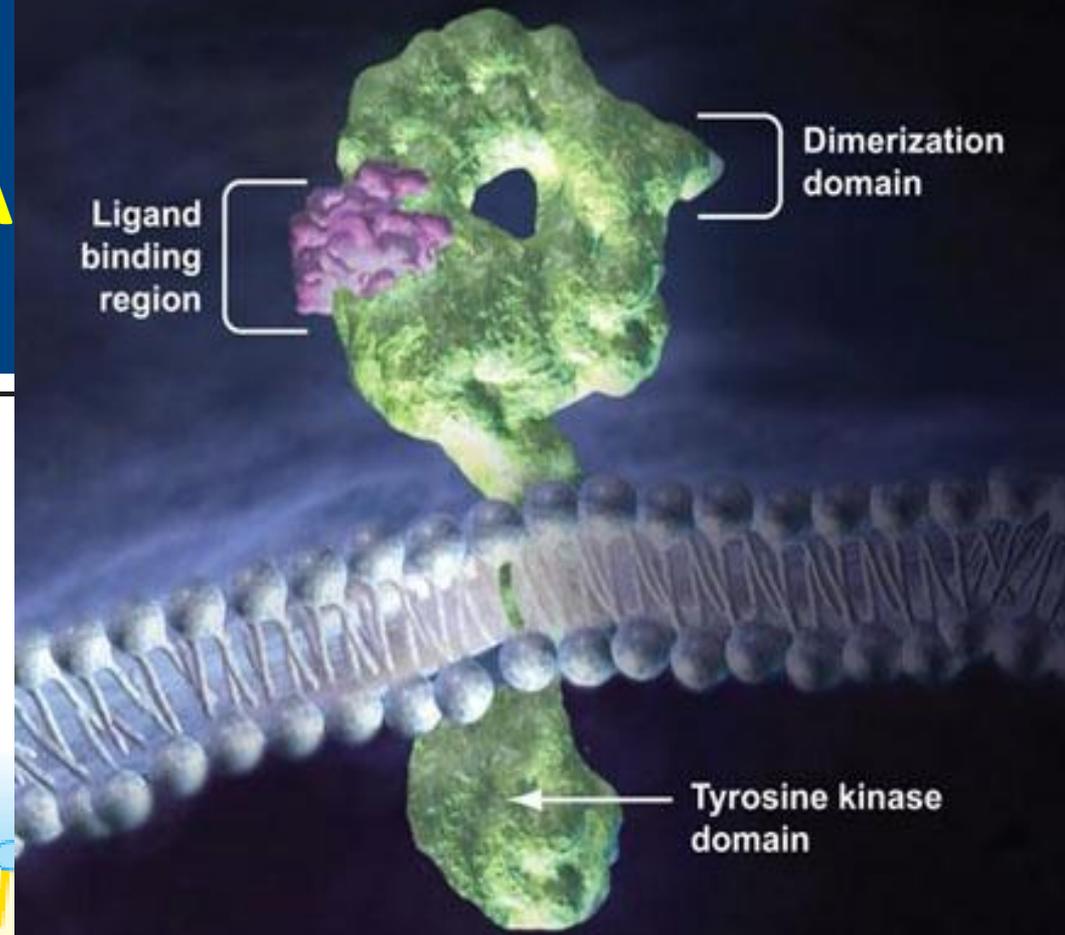


Mecanismo de acción intracelular de los glucocorticoides



D. Protein synthesis-regulating receptor

3. RECEPTORES CON ACTIVIDAD TIROSINA QUINASA



C. Ligand-regulated enzyme

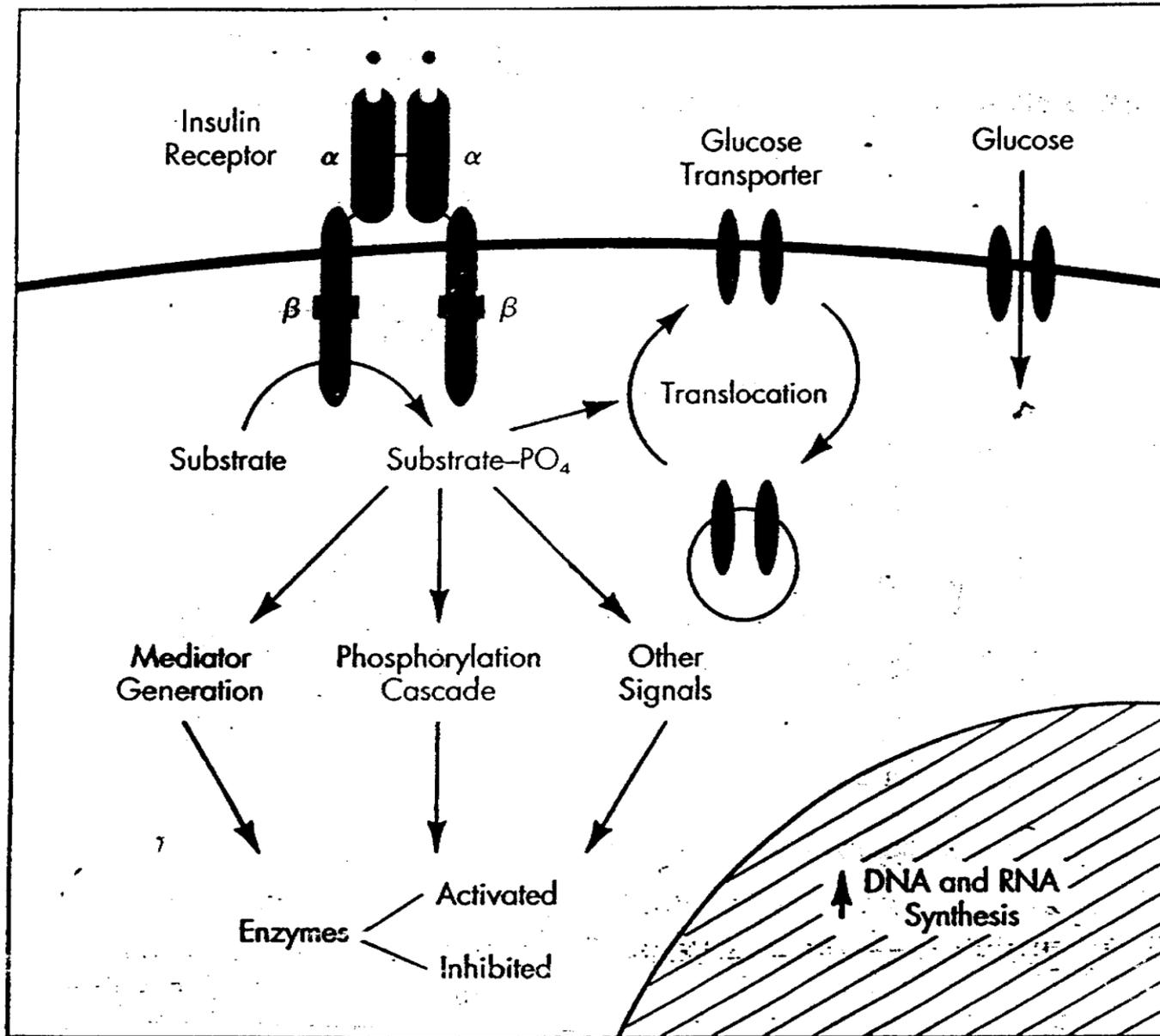
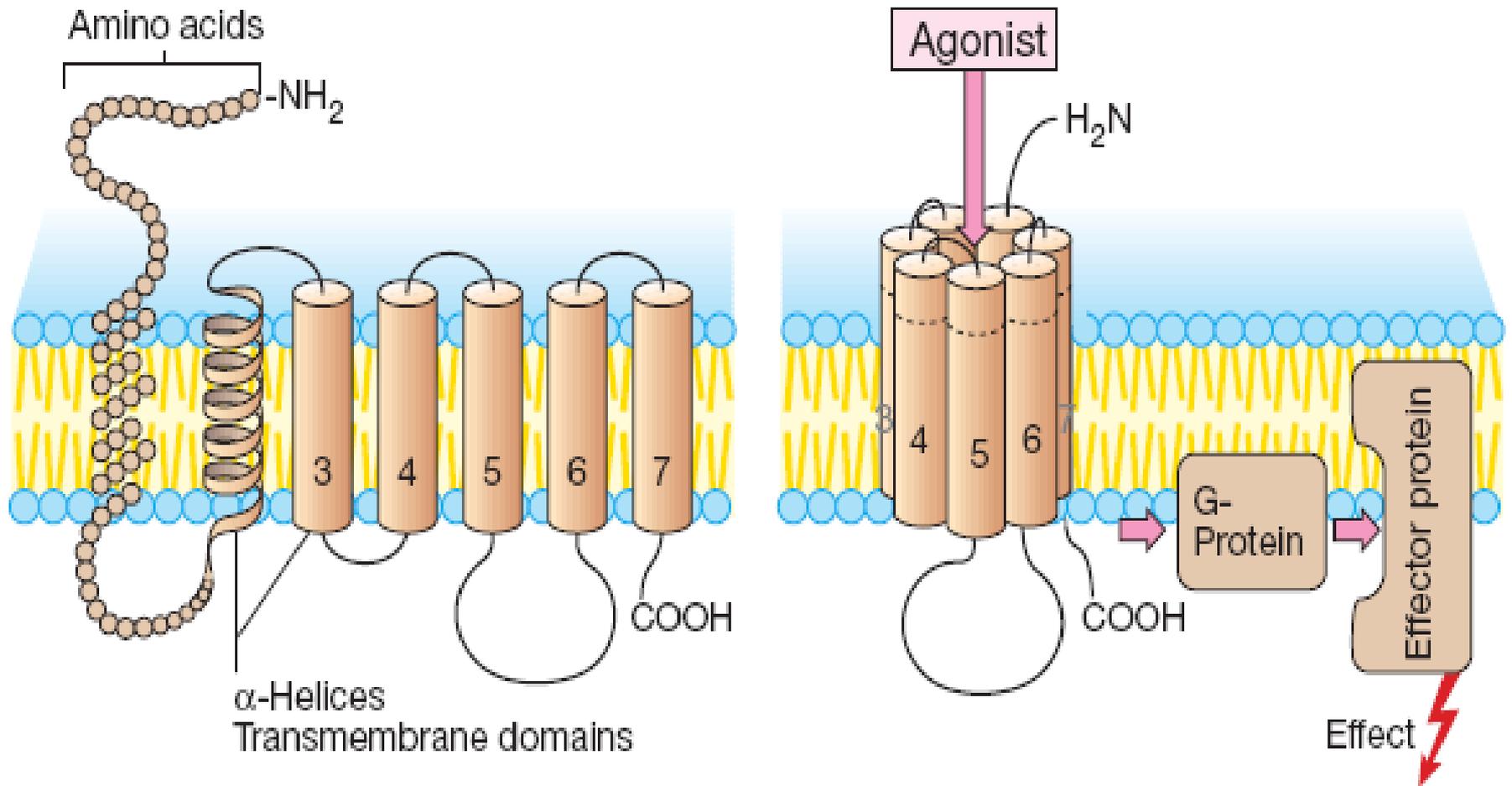


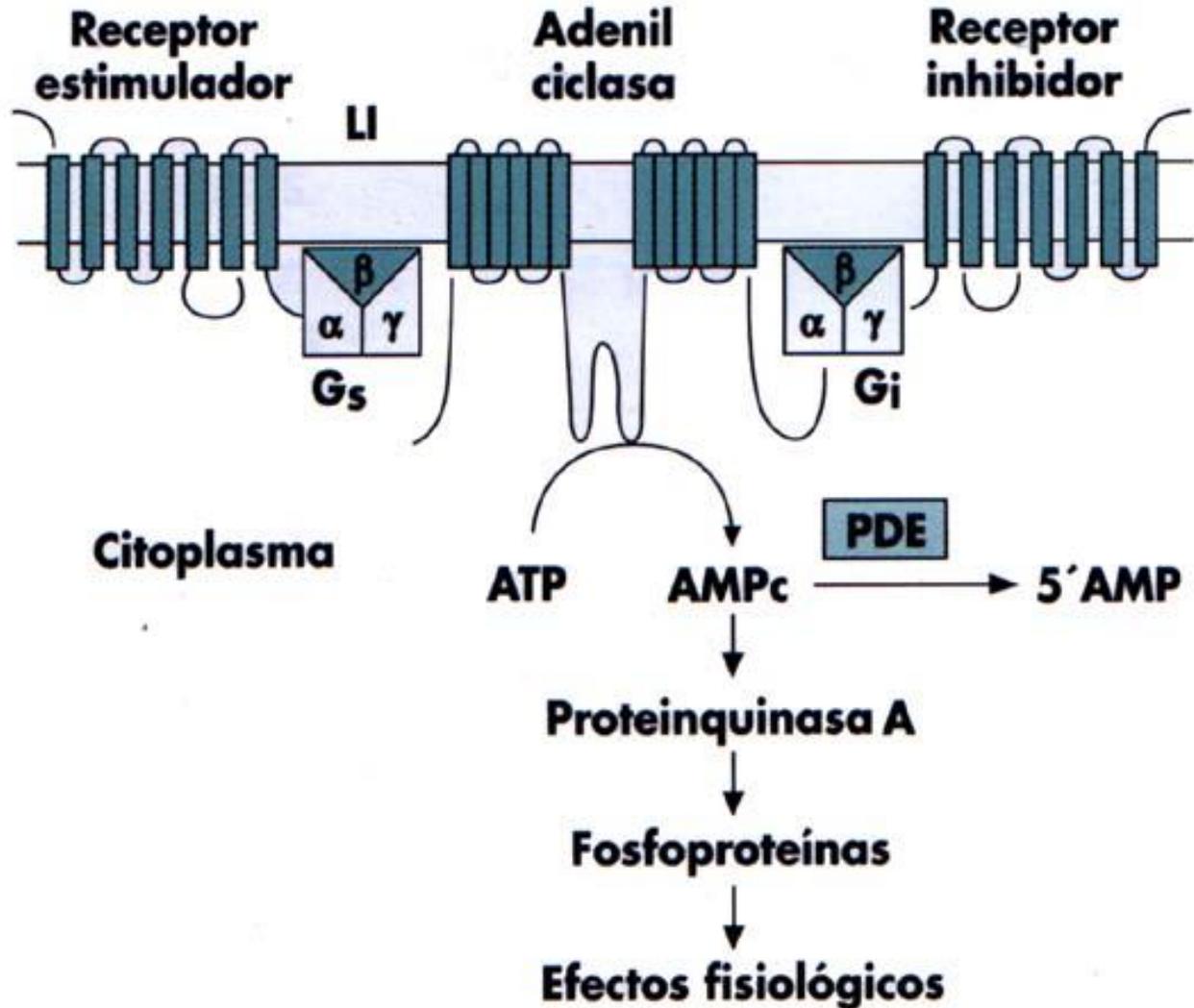
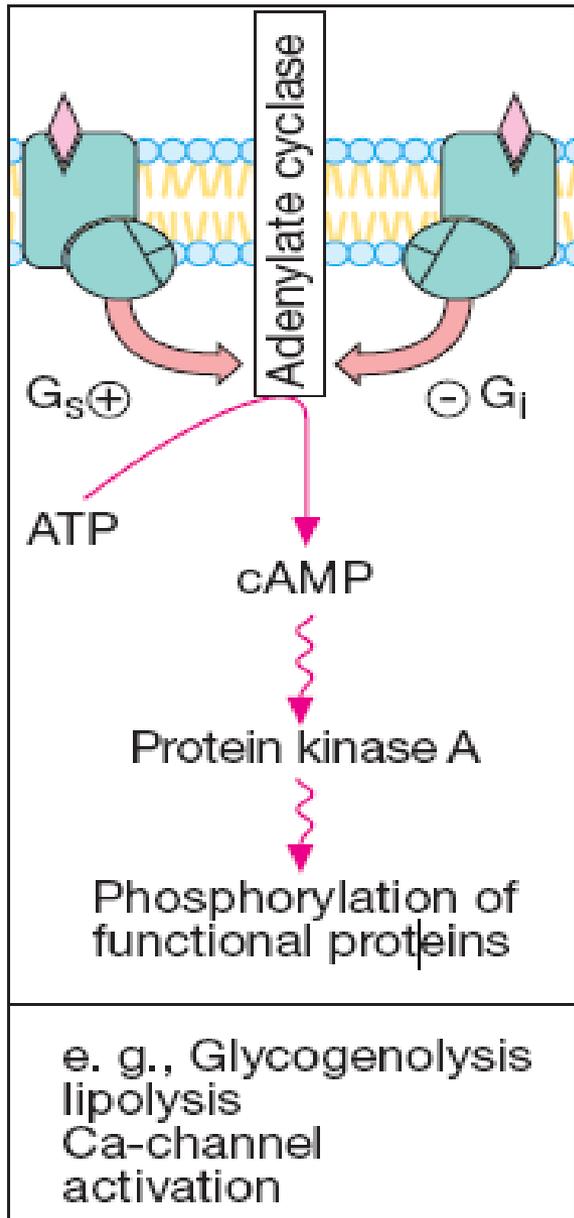
Figure 61-3. Model of insulin action at the cellular and molecular level.

4. RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

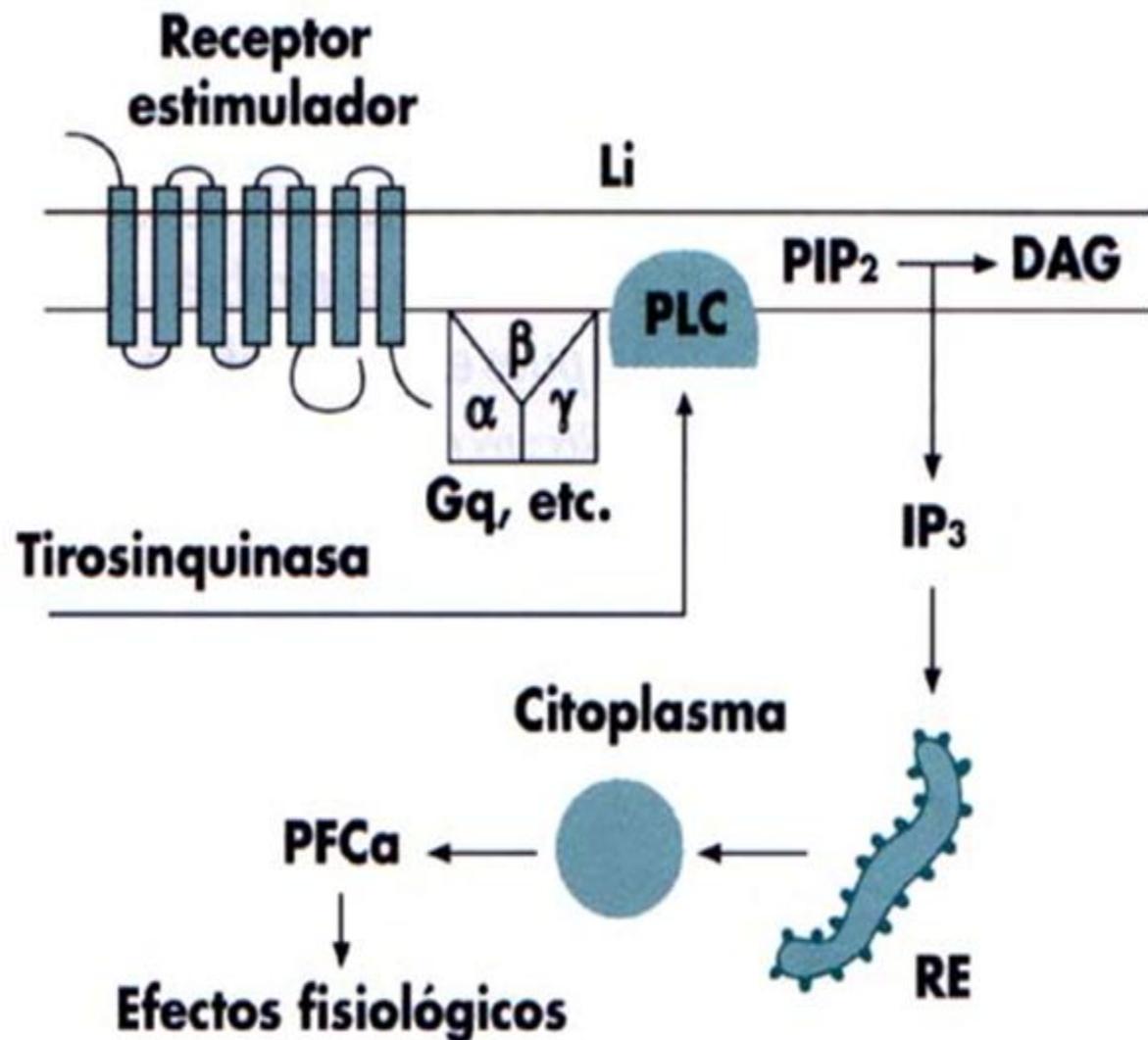
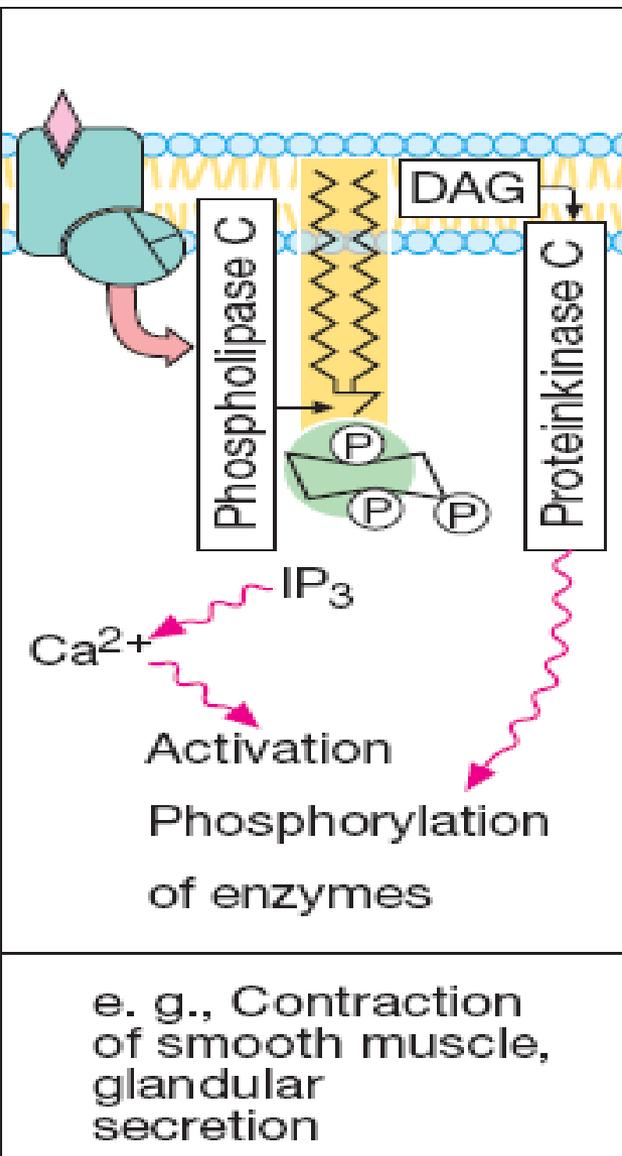


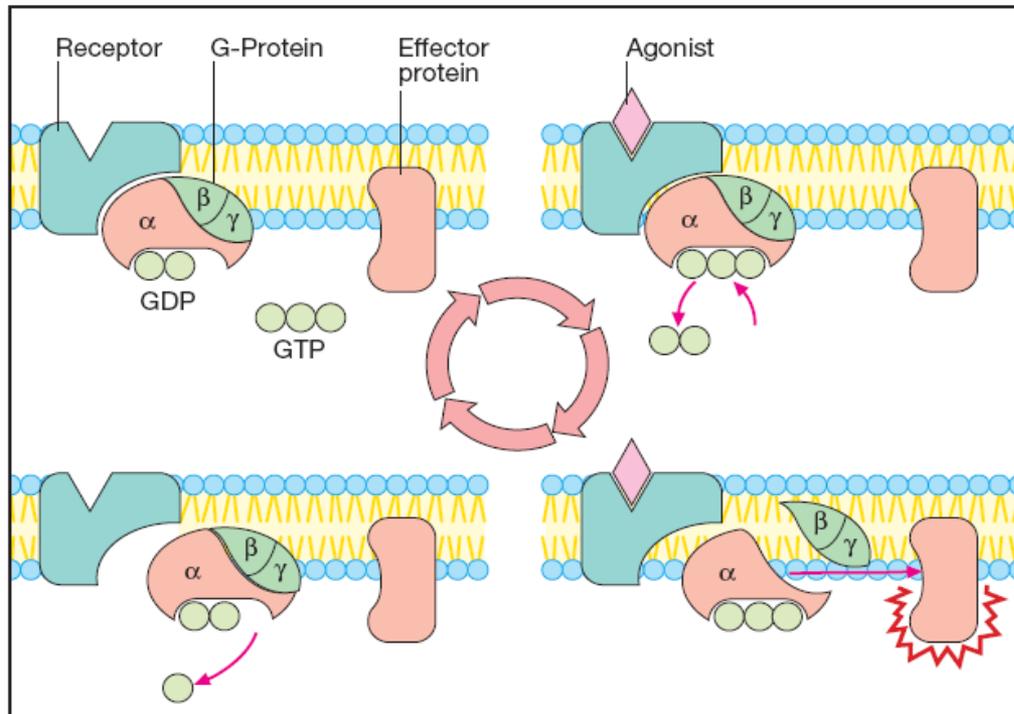
A. G-Protein-coupled receptor

Señalización mediada por AMPc

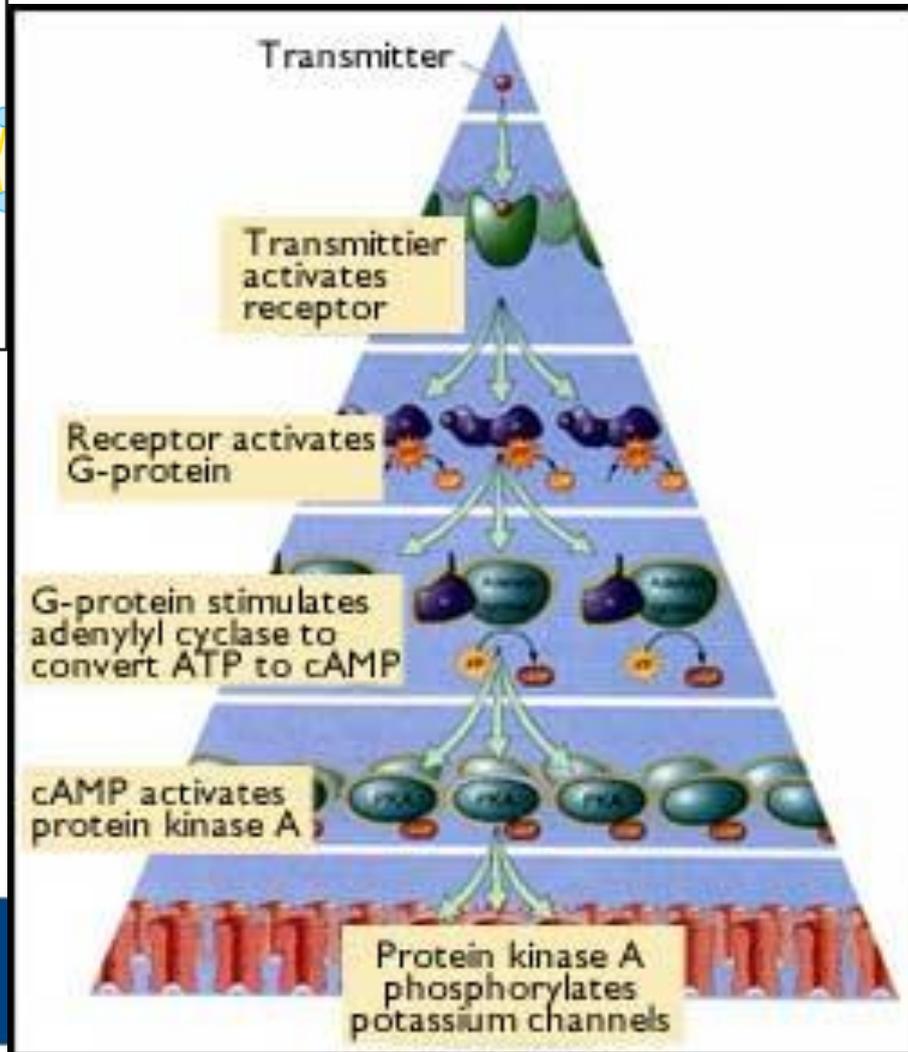


Señalización mediada por inositol trifosfato





A. G-Protein-mediated effect of an agonist



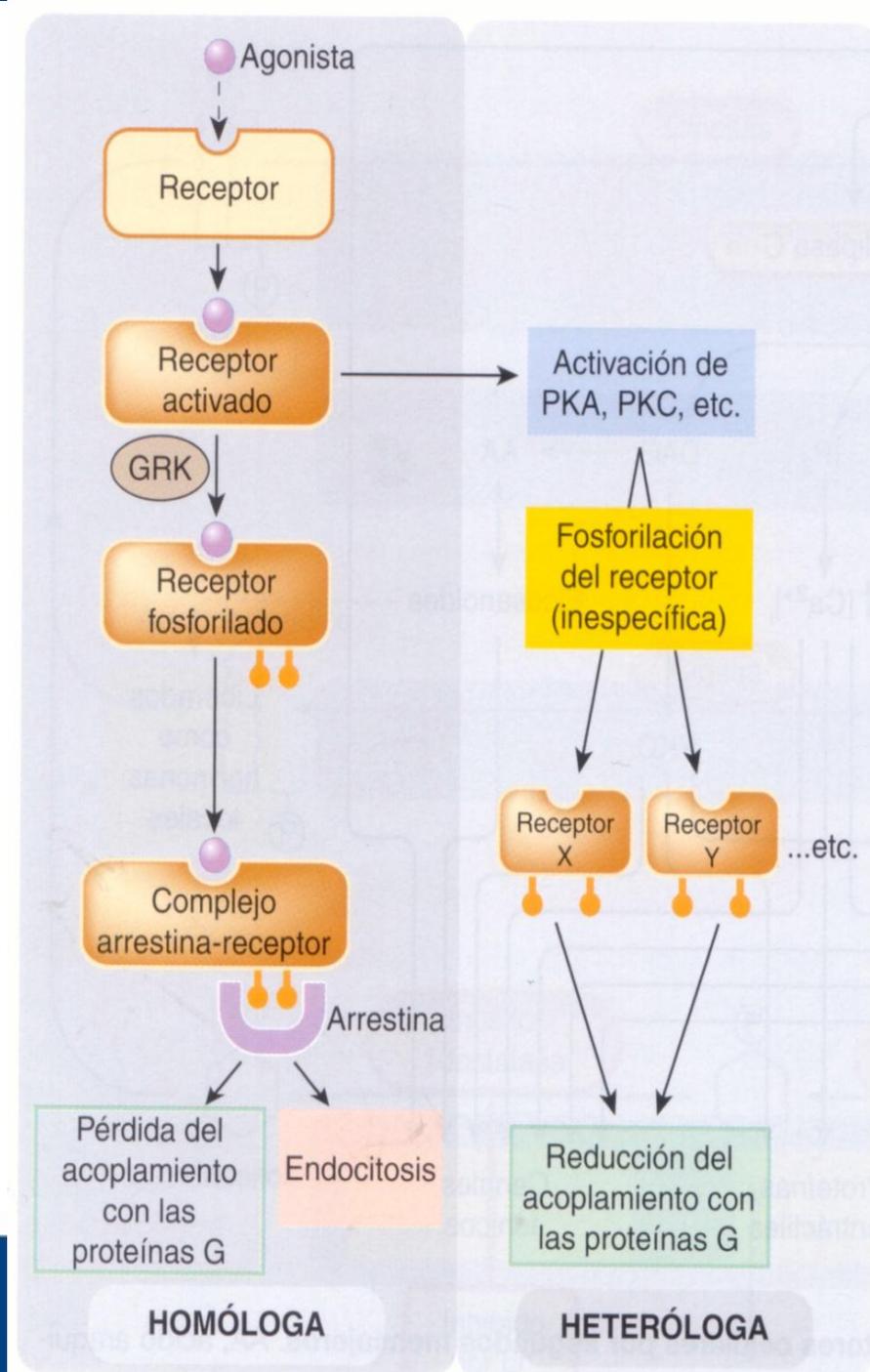
REGULACIÓN DE RECEPTORES



- **Desensibilización (taquifilaxia):** Pérdida de respuesta a la acción de un ligando (fármaco) cuando éste se administra de manera continuada o repetida. Periodo de minutos/horas (Tolerancia: días/semanas)
- **Regulación homóloga:** el ligando afecta únicamente al receptor ocupado por el propio ligando
- **Regulación heteróloga:** el receptor se ve afectado por la unión de un ligando a otros receptores

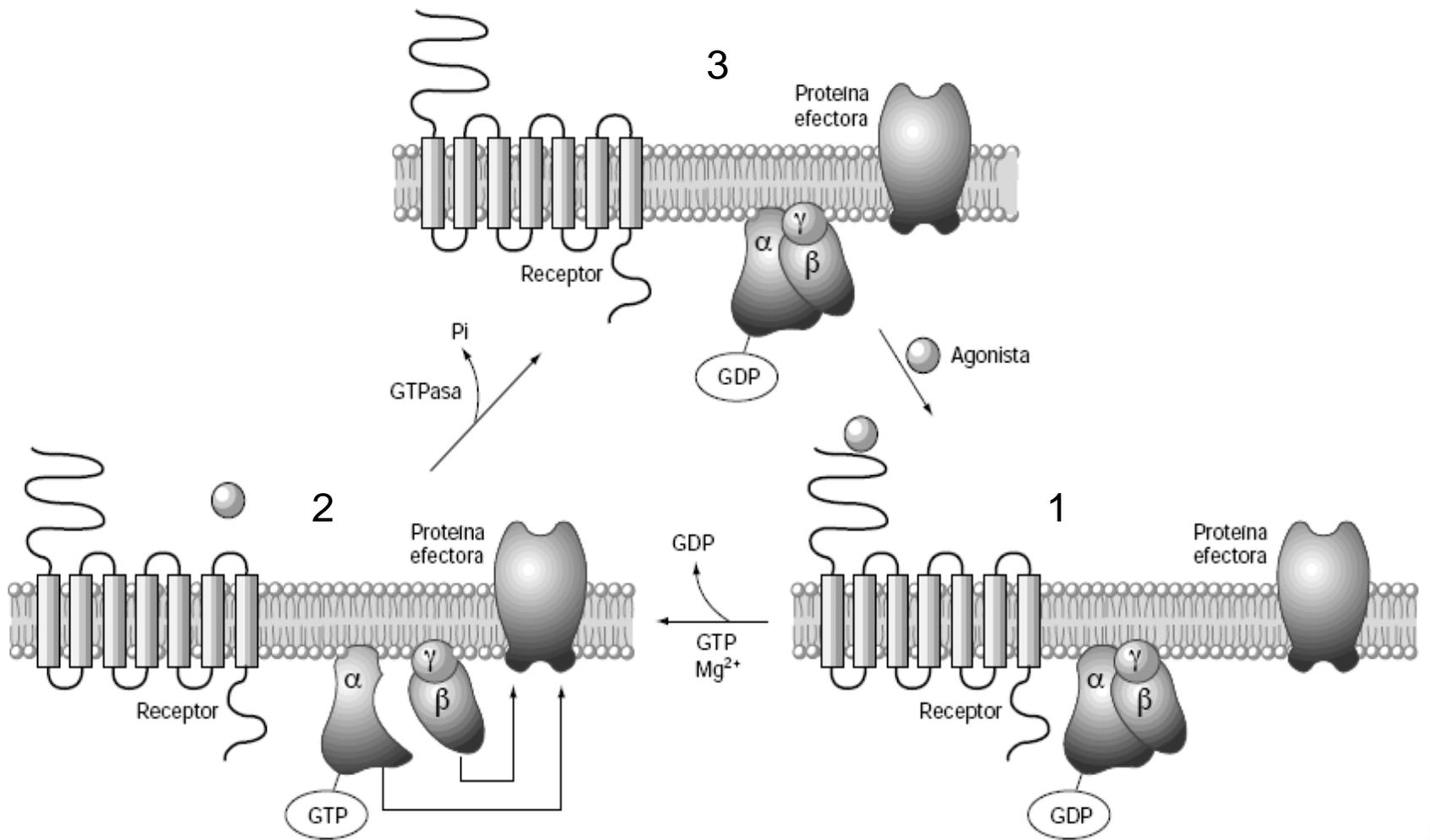
Mecanismos (homóloga):

- a) Disminución en la afinidad por el ligando
- b) Inhibición del acoplamiento entre el receptor y los elementos de respuesta celular
- c) Reducción en el número de receptores
 - internalización (endocitosis)
 - ↑ degradación
 - ↓ disminución de la síntesis de nuevos receptores

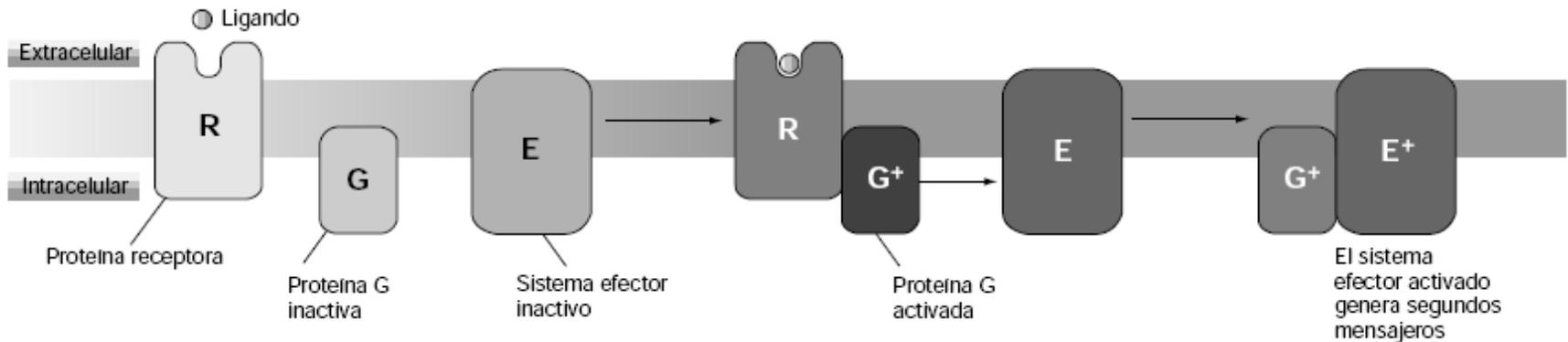


RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEINAS G

- Implicados en una transmisión relativamente rápida, generándose una respuesta en seg.
- Ej:
 - R muscarínicos.
 - R adrenérgicos.
 - R dopaminérgicos.
 - R serotoninérgicos.
 - R de los opioides.



SISTEMAS DE EFECTORES DE PROTEÍNAS G



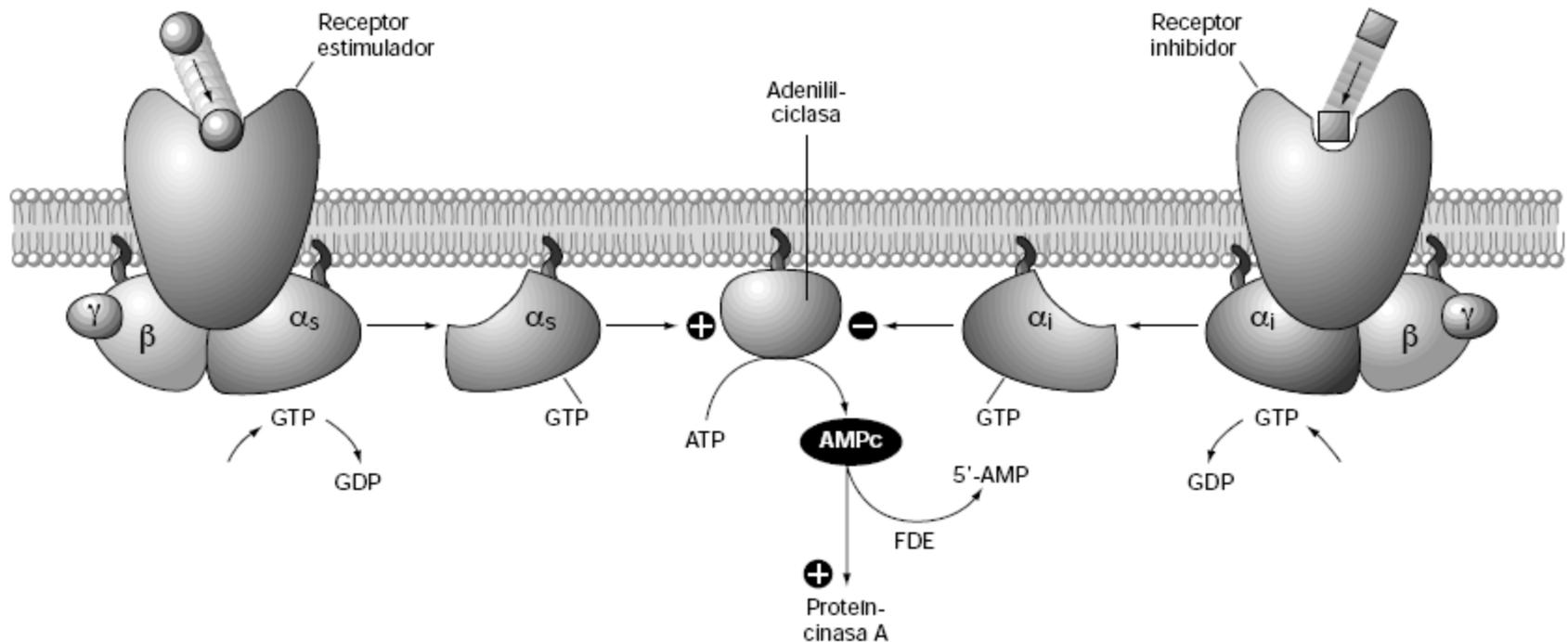
C. Receptor asociado a proteína G y sistema efector

SISTEMAS EFECTORES DE PROTEÍNAS G

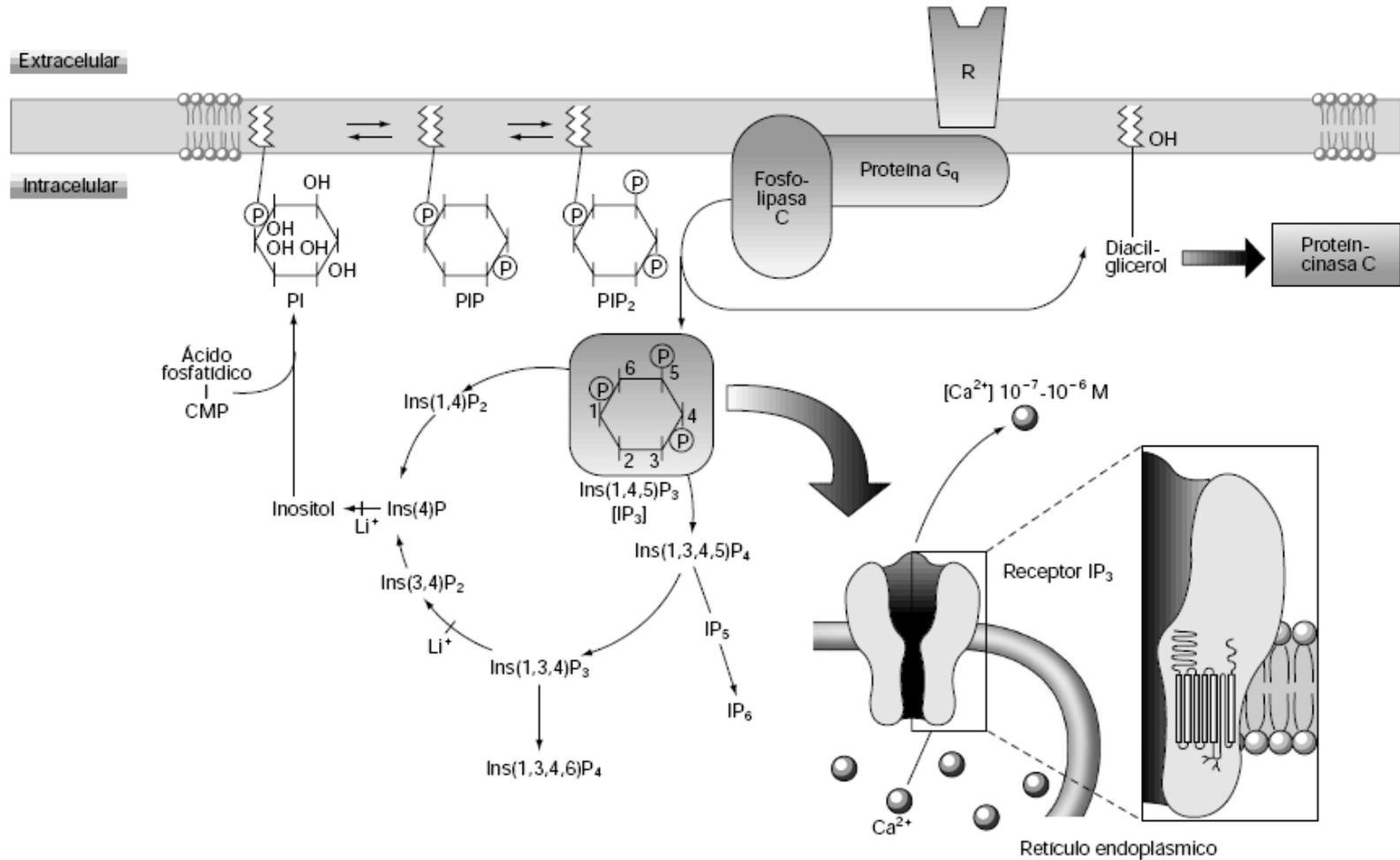
SISTEMAS EFECTORES DE PROTEÍNAS G

- Una vez activadas las proteínas G, pueden activar:
 - Canales iónicos
 - Sistemas de Segundos Mensajeros
 - Sistema de la Adenilato Ciclasa (AC)
 - Sistema de la Guanilato Ciclasa (GC)
 - Sistema del Fosfolipasa C

SISTEMA DE LA AC



SIATEMA DE LA PLC



RECEPTORES ADRENÉRGICOS

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

- Se clasifican en 2 grupos:
 - **RECEPTORES α :**
 - $\alpha 1$: postsinápticos. Predominan en musculo liso vascular.
 - $\alpha 2$: presinápticos. Inhiben la liberación de Catecolaminas.
 - **RECEPTORES β**
 - $\beta 1$: cardíacos. Estimulan todas las prop del corazón.
 - $\beta 2$: musculo liso. Ej: M liso Bronquial y uterino, libera insulina.
 - $\beta 3$: tejido adiposo.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

- Pertenecen al grupo de Receptores acoplados a Proteína G:

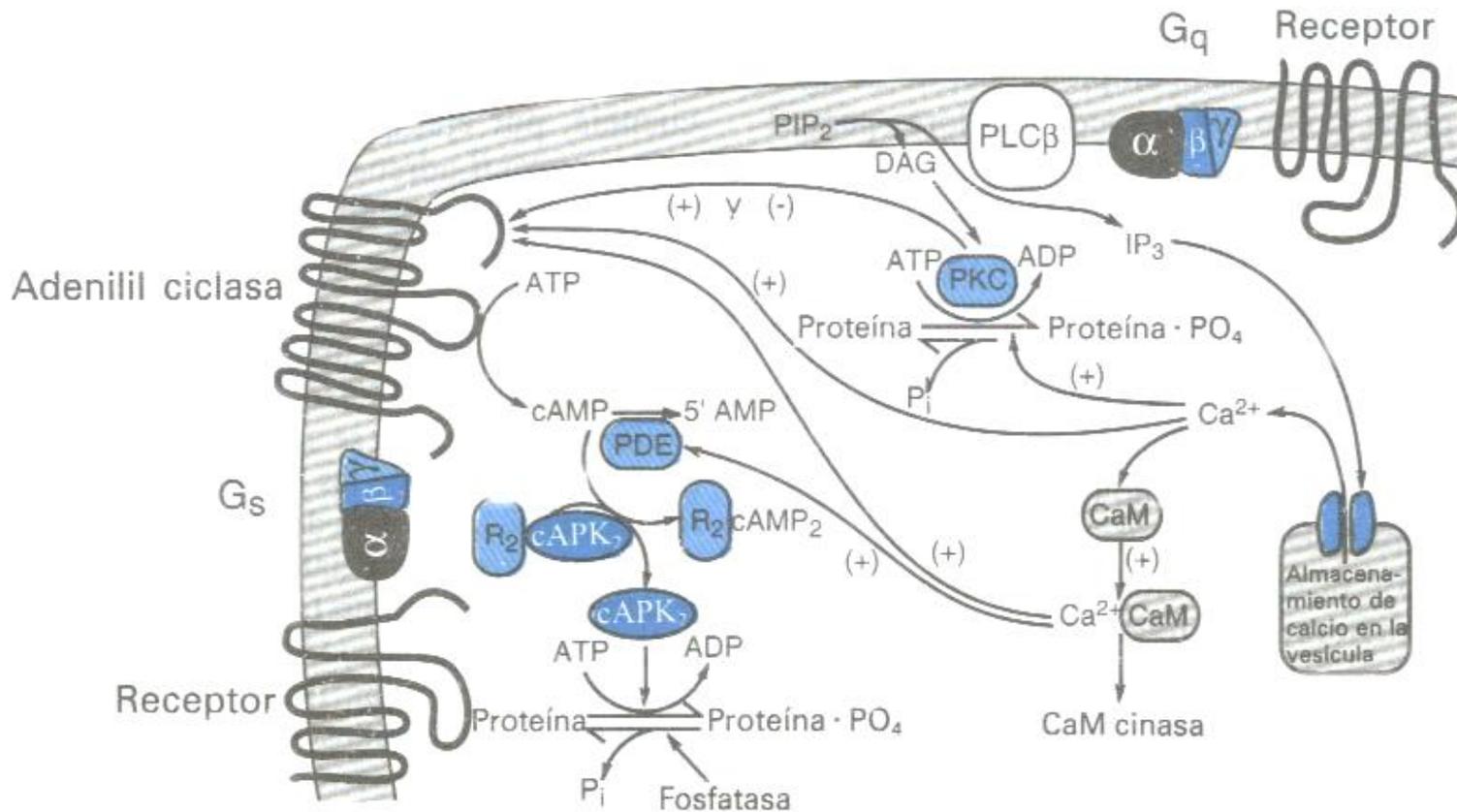
receptor	Proteína G	Sistema efector	Acción Farmacológica
$\alpha 1$	Gq	PLC	Contracción de musculo liso vascular
$\alpha 2$	Gi	AC	Control presináptico de liberación
$\beta 1$	Gs	AC	Estimulación de músculo liso cardíaco
$\beta 2$	Gs	AC	Relajación de musc liso vascular y bronquial

SEGUNDOS MENSAJEROS CITOPLASMÁTICOS

- Son intermediarios entre el receptor y el efecto final específico.
- Aún no están totalmente descritos.
- Actúan en blancos intracelulares específicos.
- Vías diferentes de segundos mensajeros pueden tener puntos en común.
- Ejemplos:

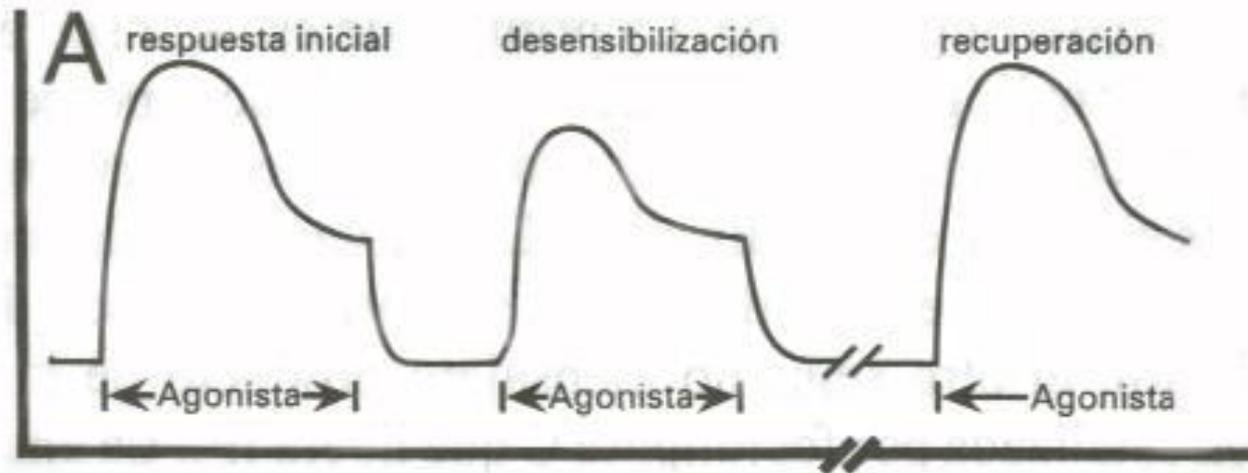
AMPc	Caspasas.
Calcio	Calmodulina.
DAG	Proteínquinasas.
IP ₃	etc.

INTERACCIONES ENTRE SEGUNDOS MENSAJEROS



REGULACIÓN DE RECEPTORES

- Desensibilización:



ACCIONES NO MEDIADAS POR RECEPTORES

- Algunos fármacos interactúan con sustancias que no son receptores (macromoléculas).
- Ejemplos de sitios blanco no receptores:
 - Ácido gástrico (HCL) (antiácidos).
 - Radicales libres (vitaminas antioxidantes).
 - Na⁺ y H₂O (manitol).
 - Análogos de purinas (antineoplásicos)

GRACIAS

www.evidenciaterapeutica.com

juliogc@clinicaunisabana.edu.co