

FARMACODINAMIA

Lic. Liliana Mabel Rios

En este intento de acercamiento a la *Psicofarmacología*, ya tenemos un poco mas claro que sucede con el fármaco desde que ingresa al organismo hasta su eliminación, pero al mismo tiempo ese recorrido que realiza la droga, tiene un efecto en el cuerpo, bioquímico y fisiológico, que se produce a través de diferentes mecanismos de acción.

Este último aspecto, es fundamental en investigación farmacológica, ya que de su análisis y comprensión surgirán las bases para el uso terapéutico racional de una droga, así como también la creación de nuevos y superiores agentes químicos.

Pero nuestro proyecto tiene otro objetivo, en palabras del Dr. Juan Carlos Ferrali, "...toda la terapéutica actual está atravesada por el progreso farmacotécnico. Nos puede gustar o no, pero éste es el hecho. Podemos negarlo, protestar, pero está ahí, en la realidad de un modo incontrastable. A los hechos mejor conocerlos. **Conocer lo básico en materia de psicofarmacología es esencial para el accionar interdisciplinario.**"

¿Cómo definimos Farmacodinámica?

Farmacodinamia → Es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos sobre un organismo.

Dicho de otra manera: **es el estudio de lo que le sucede al organismo por la acción de un fármaco. ES LO QUE LA DROGA HACE AL CUERPO.**

Recordemos...lo que esperamos de un fármaco, es que llegue al lugar de acción y produzca un efecto, la farmacodinamia estudia el mecanismo de acción de los fármacos a nivel molecular, buscando entender como la molécula de un fármaco o sus metabolitos interactúan con otras moléculas originando una respuesta.

Esa respuesta, puede ser inhibir o activar alguna función ya existente en el organismo, porque no olvidemos que **LOS FÁRMACOS NO CREAN FUNCIONES, NI LOS**

SITIOS DONDE VAN A ACTUAR, sino que simplemente modifican procesos propios de la célula.

Para que sea posible la acción de un fármaco, necesitamos como primera condición su administración y distribución por el organismo, de las que hablamos ampliamente en farmacocinética. Una vez que llega al sitio de acción terapéutico, biofase, el fármaco debe “asociarse” a alguna estructura.

Una posibilidad es que se asocien a **ENZIMAS**, inhibiéndolas. Una enzima es una molécula que cataliza reacciones químicas, incrementando la velocidad en que se producen las reacciones.

También pueden asociarse a algún **SISTEMA DE TRANSPORTE** de la membrana celular, la que actúa como una barrera entre el interior y el exterior de la célula, bloqueando algún canal iónico, como por ejemplo los canales de Sodio, que actúan a favor del gradiente de concentración, pero también pueden asociarse a moléculas que actúan en contra del gradiente de concentración y por lo tanto requieren un gasto de energía, como por ejemplo la bomba de Sodio.

Otros sitios donde se unen, los llamamos **RECEPTORES**, este componente macromolecular del organismo, que en general (al menos desde el punto de vista numérico) son proteínas, pueden encontrarse en la membrana celular, otras en el interior de la célula (en el citoplasma), o también en el núcleo celular.

Los receptores pueden desencadenar diferentes respuestas funcionales, como por ejemplo,

- . Cambios en los potenciales bioeléctricos de la neurona, necesarios para la transmisión del impulso nervioso, como veremos más detalladamente en neurotransmisión.
- . Modificación de la actividad de diversas enzimas.
- . Modificar la producción de alguna proteína, en su tipo o cantidad.

La unión de un fármaco con su receptor, se produce porque al hallarse la molécula próxima al receptor, es atraída por fuerzas electrostática, uniéndose a partir de la diferencia de cargas eléctricas.

Ligando → denominamos así, a toda sustancia que actúa sobre los receptores, ya sea endógena o exógena, con capacidad para mediar en la comunicación intercelular.

. Como **ligandos endógenos**, ubicamos a los neurotransmisores, cotransmisores, neuromoduladores y hormonas.

Neurotransmisor → Biomolécula que transmite información de una neurona a otra consecutiva, mediante una sinapsis. Podemos mencionar como excepción, que la acetilcolina (primer neurotransmisor descubierto) si bien es liberada por una neurona, actúa también en la placa neuromuscular, estimulando los músculos, inclusive los gastro-intestinales, por lo tanto, en este caso no es de neurona a neurona.

Cotransmisor → Transmisor secundario cuya función es la de aumentar la función del transmisor primario. A veces su efecto es distinto al producido por el transmisor primario.

Neuromodulador → Biomolécula que modula la síntesis y/o liberación de un neurotransmisor, en la neurona presináptica; y en la neurona postsináptica modifica los mecanismos de transducción (cambio de señal) del receptor.

Hormona → Sustancia química producida por células o grupo de células del organismo para ejercer un efecto en otras células, viajando por el torrente sanguíneo.

. Denominamos **ligandos exógenos** a un fármaco o un tóxico.

Como ya vimos en farmacocinética, luego de los procesos de absorción y distribución, la molécula de la droga (ligando) llega al espacio donde se une al receptor, formando un **complejo “fármaco-receptor”**, estas uniones, son generalmente, lábiles y reversibles.

Sin embargo, algunas drogas se unen de manera irreversible al receptor, por lo tanto, la única manera de abandonar la biofase, es ante la desaparición del complejo, luego de un proceso biológico de envejecimiento y degradación.

Otro concepto que sería bueno tener presente en relación a los receptores, es que éstos, como toda célula poseen un ciclo biológico determinado, con su propio sistema específico de regulación en lo que se refiere a densidad (incremento o disminución de la cantidad de receptores según la influencia de diversos factores), velocidad de recambio y actividad. Pero es importante aclarar que la modificación en el número de receptores, no es la única manera de regulación, ya que también puede modificarse la afinidad o la capacidad del receptor para convertir su ocupación en una respuesta biológica, desensibilizándose o hipersensibilizándose.

También es importante tener en cuenta que algunos procesos patológicos pueden modificar la densidad o las propiedades de los receptores.

Tipo de receptores → Todas las funciones desencadenadas por los neurotransmisores están mediadas por su unión específica a distintos tipos de receptores, algunos son ionotrópicos y otros metabotrópicos.

Los **receptores ionotrópicos**, se los llama así porque están acoplados a un canal iónico, es decir que cuando se une el ligando a ellos, se modifica la permeabilidad del canal, ya sea facilitando o impidiendo el pasaje de un ión por el mismo, por ejemplo Na^+ , K^+ , Cl^- .

Su efecto es rápido e inmediato, ya que no se necesita más que abrir o bloquear el canal para producir una acción.

Estos cambios pueden producir despolarizaciones, generando potenciales de acción, repuestas excitatorias o bien pueden producir hiperpolarizaciones o repuestas inhibitorias, como veremos mas detalladamente en neurotransmisión.

En cambio los **receptores metabotrópicos** son estructuras complejas (ligados a la proteína G), que unen el medio externo de la neurona con enzimas del interior de la misma que afectan el metabolismo celular, y esto necesita más tiempo.

El ligando se une al receptor, al ligando que inicia el proceso bioquímico lo llamamos primer mensajero. Los receptores metabotrópicos desencadenan cascadas de producción de moléculas, llamadas segundos y terceros mensajeros, hasta que el mensaje llega al núcleo de la neurona, y se modifica la producción de las sustancias que fabrica, alterando la expresión genética, es decir, iniciando un proceso mediante el cual la información almacenada en el ADN, es usada para dirigir la síntesis de un producto genético específico.

Dosis → Los psicofármacos se administran en dosis determinadas, la dosis es la cantidad necesaria de una droga para lograr eficazmente un efecto terapéutico.

Ej. La melatonina, es un inductor del sueño. La dosis diaria sugerida es de 3 mg.

Tolerancia → Se refiere a la disminución de la respuesta farmacológica debido a la administración repetida o prolongada de algunos fármacos. La tolerancia ocurre cuando el organismo se adapta a la continua presencia del fármaco.

Por lo general, son dos los mecanismos responsables de la tolerancia:

- 1) el metabolismo del fármaco se acelera (habitualmente porque aumenta la actividad de las enzimas hepáticas que metabolizan el fármaco),
- 2) disminuye la cantidad de receptores o su afinidad hacia el fármaco.

Resistencia → El término resistencia se usa para describir la situación en que una persona deja de responder a un fármaco.

Según el grado de tolerancia o resistencia desarrollado, el médico puede aumentar la dosis o seleccionar un fármaco alternativo.

Afinidad → A la capacidad que tiene un fármaco para unirse a un receptor específico, se llama “afinidad”. La unión entre el fármaco y el receptor, depende de la complementariedad que se establece entre ellos, esta unión podrá ser más intensa cuanto mayor número de enlaces se establezcan. Cuando una droga de baja afinidad se encuentra unida a un receptor y se acerca otra droga de mayor afinidad, lo que sucede es que el ligando de mayor afinidad, desplaza al de menor afinidad.

Acción Específica → El ligando que tiene afinidad desencadena una acción sobre el receptor. Esa acción se llama “acción específica”.

Actividad Intrínseca → A la capacidad de un ligando de producir una acción de determinada magnitud en el receptor, se la llama “actividad intrínseca”.

Eficacia → La máxima actividad intrínseca que se puede obtener con ligandos sobre un receptor, se llama “eficacia”. Dicho de otra manera, la eficacia se refiere a la respuesta terapéutica potencial máxima que un fármaco puede inducir.

Potencia → La potencia se relaciona con la magnitud de la dosis, es decir, la cantidad de fármaco. Decimos que una droga es más potente, cuando con una dosis menor se consigue la misma respuesta. Esto tiene que ver con la afinidad del fármaco con su receptor.

Tanto la **potencia** como la **eficacia**, son dos de los factores que los médicos consideran al seleccionar el fármaco mas apropiado para un determinado paciente.

Si para tratar un paciente, debemos elegir entre una droga mas potente y una mas eficaz, sin duda, **PREFERIMOS LA EFICACIA**.

Si para tratar un paciente, debemos elegir entre dos droga igual de eficaces, probablemente, optemos por la más potente, ya que a dosis menores de fármaco, tenemos la ventaja de menores efectos secundarios, pero esto dependerá de diversos factores, como por ejemplo, la situación clínica del paciente.

El objetivo de la terapia es alcanzar el efecto terapéutico con el mínimo de efectos secundarios, por eso se utiliza la mínima cantidad de fármaco necesaria.

Para cada fármaco existe una dosis mínima efectiva, por debajo de la cual no produce efectos.

Selectividad → En algunos casos, los fármacos se unen a las células por medio de receptores, que se encuentran en la superficie de éstas.

Obviamente, los receptores no fueron creados por la naturaleza para que los medicamentos se les pudieran adherir, sin embargo, los fármacos se aprovechan de esta función natural, fisiológica, que tienen los receptores.

La membrana de las células, en su mayoría, tienen muchos receptores de superficie que permiten que la actividad celular se vea influida por sustancias químicas, como fármacos, hormonas, o neurotransmisores, que están localizadas fuera de la célula. Esta unión es posible porque la configuración de un receptor es tan específica que sólo le permite adherirse a la molécula con la cual encaja perfectamente, es decir, la configuración del ligando se ajusta perfectamente al receptor, como la llave que encaja en su cerradura.

Esta idea nos permite explicar el concepto de selectividad de un fármaco, ya que algunos de ellos solo tienen capacidad de adherencia a un subtipo específico de receptor, mientras que otros son como una llave maestra que se adhieren a varios tipos de receptores.

Los fármacos no selectivos, tienen la misma afinidad por todos los subtipos de receptores, y los fármacos selectivos, se unen solo a un subtipo de receptor.

Por ejemplo, si hacemos referencia al neurotransmisor adrenalina, este posee receptores específicos (adrenoreceptores) que se dividen en dos grupos principales, los receptores Alfa con sus subtipos Alfa1 y Alfa2 y los receptores Beta, con sus subtipos Beta1, Beta2 y Beta3.

Un fármaco selectivo, solo tendría capacidad de unirse, exclusivamente a un subtipo, por ejemplo al Beta1, y no tendría afinidad por ninguno de los demás subtipos.

AGONISTAS:

Agonistas → Definimos como agonista, a toda sustancia que tenga la capacidad de unirse a un receptor celular y producir una respuesta.

Que un fármaco interactúe específicamente y con elevada afinidad con un receptor, no es razón suficiente para que de dicha interacción surja una acción farmacológica.

Para que ello ocurra es preciso que el fármaco tenga el poder de modificar la molécula receptora en la forma necesaria a fin de que se desencadene un efecto. Los efectos podrán ser de diversas magnitudes.

Diferentes drogas, (ligandos exógenos) actuando sobre un mismo sistema de receptores, pueden mostrar diferentes grados de actividad intrínseca.

Decimos que son agonistas a aquellos fármacos que tienen afinidad y actividad intrínseca.

Agonista completo → Para la droga que tiene la máxima actividad intrínseca obtenible de ese sistema, es decir, que es la más eficaz, reservamos el nombre de “agonista completo”

(...si los laboratorios encuentran otra droga más eficaz para esa acción, cambia el estándar, y esa nueva droga será el agonista completo)

Agonista parcial → A las drogas que tienen menos actividad intrínseca que el agonista completo, es decir, las que tienen una eficacia menor, se las llama “agonista parciales”.

Agonista inverso → A las drogas que producen el efecto opuesto al del agonista, se las llama “agonistas inversos”.

Agonista inverso parcial → Sin embargo, algunos agonistas inversos tienen una menor eficacia, por eso se los denomina “agonistas inversos parciales”.

Antagonistas → Hay otras drogas que actúan sobre los sistemas de receptores, pero no los activan, los bloquean, y sus efectos solo pueden verse en presencia del agonista, porque disminuyen o anulan la respuesta del receptor al mismo, estos reciben el nombre de “antagonistas” o “bloqueadores”. Agonista y Antagonista, compiten por el mismo lugar de unión al receptor.

Importante: La actividad intrínseca de los antagonistas, es igual a CERO, porque en sí mismos no producen ningún efecto, solo actúan en presencia del agonista.

Los antagonistas más comunes son los **competitivos** y los **irreversibles**.

Los **competitivos**, se unen al receptor de manera reversible. Si se aumenta la dosis del agonista, la respuesta tisular, es decir, el cambio ocasionado en el tejido celular vivo, puede volver a la normalidad, vuelve a su estado anterior.

A diferencia de los **irreversibles**, que por mas que se incremente la concentración del agonista, no se vuelve al estado celular anterior. Este tipo de bloque solo es útil en el tratamiento de algunos tumores.

Otros tipos de antagonismos, no tan frecuentes, son:

Los **no competitivos**, que no se unen al mismo sitio receptor, pero lo hacen a un sitio íntimamente relacionado con él, de manera que igualmente, logran evitar la respuesta al agonista, pero en pasos posteriores.

Los **antagonistas químicos**, no tienen relación con el receptor, sino que simplemente se unen al fármaco activo y lo inactivan, impidiendo ejercer su efecto.

Los **antagonistas fisiológicos**, son pares de agentes que poseen efectos opuestos entre sí, por lo cual tienden a cancelarse mutuamente. Los receptores son diferentes, pero ambos pertenecen al mismo sistema efector, por lo que, cada uno de ellos se une a su respectivo receptor, y las respuestas que ocasionan se interfieren mutuamente anulándose. También se lo llama antagonismo funcional.

Ahora bien, si unimos ambos conceptos, selectividad con agonistas, podemos entender las siguientes afirmaciones:

Las drogas selectivas, son agonistas completos o antagonistas.

Las drogas no selectivas son generalmente, agonistas parciales.

Modulación alostérica → Este término se utiliza en aquellas situaciones en que la regulación de la actividad de un receptor se realiza desde un lugar diferente al lugar que es responsable directamente de la respuesta celular. Mediante este mecanismo los neurotransmisores pueden cooperar entre sí para funcionar mucho más intensamente y en un rango de acción mucho mayor del que pueden hacerlo por sí solos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hablamos de interacciones farmacológicas, cuando 2 fármacos o más, presentes en el organismo del individuo cambian su acción, debido a que uno de ellos aumenta o

disminuye la acción del otro, es decir que la acción que un fármaco ejerce sobre el otro produce un cambio cualitativo o cuantitativo en sus efectos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica la conveniencia de administrar solo un medicamento en un mismo tratamiento; por supuesto hay excepciones, una de ellas, probablemente conocida por todos, es el tratamiento para el SIDA, pero en general, las interacciones farmacológicas con un mismo objetivo, no son frecuentes.

Las interacciones farmacológicas pueden ser positivas, cuando al asociar fármacos se incrementan sus beneficios terapéuticos, o negativas, cuando las consecuencias de la asociación resultan perjudiciales para la evolución clínica del paciente, ya sea por toxicidad o por ineficacia.

Las interacciones farmacocinéticas tienen que ver con un aumento o disminución de la concentración del fármaco en el organismo (en el lugar de acción), a causa de las modificaciones producidas por la interacción de los fármacos en los procesos de absorción, distribución y eliminación.

Las interacciones farmacodinámicas tienen que ver con el aumento o disminución de la acción farmacológica y, por lo tanto, de la respuesta y efecto terapéutico esperado. Esto implica una modificación de la relación del fármaco con su receptor, dando lugar a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación.

SINERGIA → Es un concepto utilizado cuando la presencia conjunta de dos o más fármacos en el organismo, producen un incremento de sus efectos.

SINERGIA DE SUMA O ADICIÓN → Hablamos de sinergia de suma o adición cuando el efecto resultante es la suma de los efectos parciales.

Se trata de la situación en que dando dos drogas diferentes, pero a menos dosis de la indicada para cada una de ellas, logramos, por efecto de la combinación, la misma respuesta.

SINERGISMO DE POTENCIACION → Hablamos de sinergia de potenciación en el caso en que, al combinar dos drogas diferentes, en la dosis habitual, el efecto observable que logramos es mayor que la suma de los efectos parciales. Es decir, logramos una respuesta superior que la que alcanzaríamos con la administración de cada una de ellas.

CURVA DE FARMACODINAMIA

Los conceptos explicados anteriormente serán de utilidad para poder entender la siguiente representación gráfica: la curva de farmacodinamia.

Básicamente, necesitamos dos ejes, el horizontal que representa la dosis y el vertical que representa la respuesta al fármaco.

Se trata de una manera de esquematizar la relación entre, la dosis administrada y sus efectos. Para poder visualizar más claramente la amplia cantidad de variaciones que puede producir la dosis administrada en un solo gráfico se expresa en forma logarítmica.

Este recurso matemático es de suma utilidad en farmacología, ya que facilita las comparaciones visuales entre las curvas de diferentes drogas, o de diferentes respuestas a la misma droga.

Logramos como resultado una curva sigmoidea, en la que podemos ubicar claramente algunas variables como por ejemplo:

Potencia → indicada por la posición lateral de la curva a lo largo del eje de abscisas y tiene relación con la afinidad del fármaco con su receptor. La relación es inversamente proporcional, a mayor potencia, menor cantidad de fármaco.

Eficacia → que podemos ubicar en el punto máximo de la curva, que se relaciona con la capacidad máxima de producir una respuesta para ese complejo.

Una **pendiente** → que nos indica el nivel de variación de dosis para modificar el grado de respuesta.

La curva se inicia en el punto cero, y se eleva indicando una relación proporcional, a mayor dosis-más respuesta, hasta que la curva forma una meseta, deja de crecer y dibuja una línea paralela al eje de la dosis: esto indica que todos los receptores han sido ocupados, (aunque se incremente la dosis no se logra aumentar la respuesta) hemos llegado al punto de concentración efectiva (CE) o dosis eficaz (DE). Si se continúa incrementando la dosis, puede alcanzar niveles tóxicos para el organismo.

También podemos marcar el punto en que CE llega a la mitad, es decir, cuando se alcanza el 50 por ciento del efecto máximo, y la dosis necesaria para alcanzarlo. A este punto se lo llama CE50 y se utiliza para medir la potencia de un fármaco: a menor CE50 mayor potencia.

El segundo gráfico, intenta representar gráficamente la relación entre dos drogas de perfil similar, pero que requieren de diferente dosis para alcanzar su eficacia. Como ya lo explicamos anteriormente, recurrimos al concepto de potencia, cuanto menor sea la dosis para alcanzar los efectos terapéuticos buscados, mayor es su potencia.

Por ejemplo, si hablamos de antipsicóticos, (que veremos ampliamente mas adelante) podemos comparar el Haloperidol con la Clorpromazina, ya que ambos tienen la misma eficacia antipsicótica, pero se requieren 300 mg de Clorpromazina para lograr el mismo bloqueo D2 que con 1mg de Haloperidol. El Haloperidol es más potente, ya que se requiere una dosis menor, para alcanzar igual eficacia.

Gráfico Nro. 1

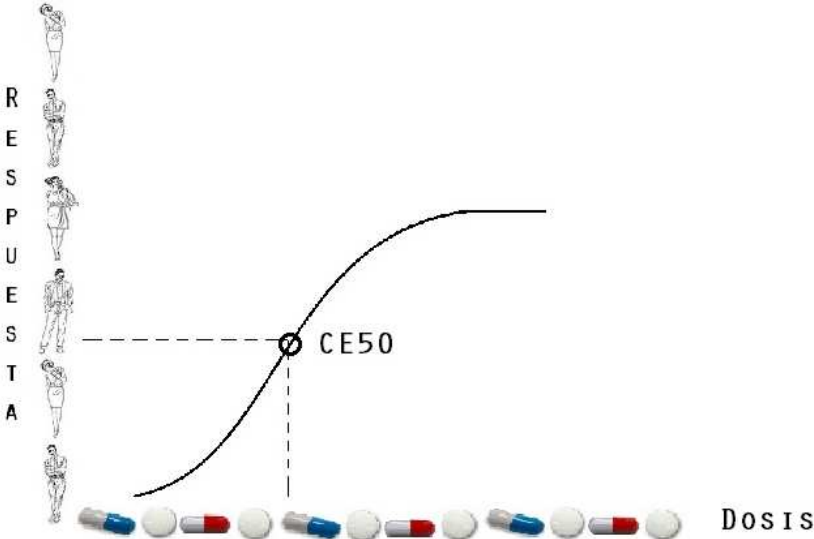
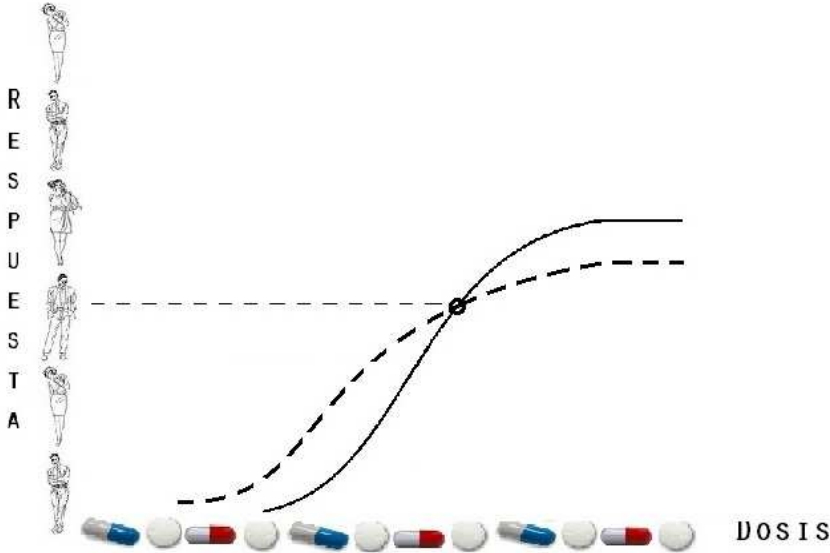


Gráfico Nro. 2



Bibliografía utilizada

Saidman, N. (2010): *Fundamentos Psiconeurobiológicos de la Terapéutica: 1° Parte. Farmacocinética y Farmacodinamia*. En: Psicopatología y Psicofarmacología en Atención Primaria. Material oficial de la Cátedra de Psicofarmacología, Fac. de Psicología, UBA.

Flores, Jesús (2001): *Farmacología Humana*. Tercera edición. Gráfica EDIM, S.C.C.L. Barcelona. España

Goodman y Gilman (1981) : *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Sexta edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Querétaro. México

Neal, Michael J. (2007) : *Farmacología médica en esquemas*. Primera Edición. Editorial CTM Servicios Bibliográficos. www.Aleive.net

Ferrali, Juan Carlos (2010): *Psicofarmacología para el Equipo de Salud Mental – Generalidades Hojas Clínicas de Salud Mental*. Material oficial de la Cátedra de Psicofarmacología- UBA

De Robertis(h), Hib, Ponzio (2011). *Biología celular y molecular de De Robertis*. Editorial El Ateneo. Buenos Aires. 15° edición.

Ross, Pawlina. (2011) *Histología*. Editorial Panamericana. China. 5° reimpresión de la 5° edición.

Stahl, Stephen. (2011) *Psicofarmacología esencial de Stahl*. Tomo I. Editorial Aula Médica. Madrid.