



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

México

Aguirre Crespo, Francisco Javier; Sánchez Salgado, Juan Carlos

¿Qué sabe Ud. acerca de... la curva dosis-respuesta?

Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 41, núm. 4, octubre-diciembre, 2010, pp. 57-59

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916060008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

¿Qué sabe Ud. acerca de... la curva dosis-respuesta?

What do you know about ... dose-response curve?

Dr. Francisco Javier Aguirre Crespo

M.F. Juan Carlos Sánchez Salgado

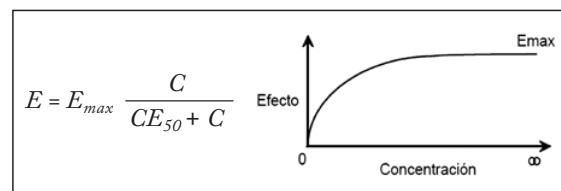
Departamento de Farmacia, División Ciencias de la Salud,
Universidad de Quintana Roo

Preguntas

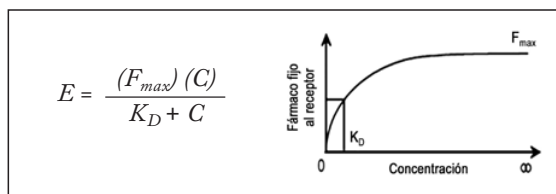
1. ¿Qué indica la relación concentración-respuesta?
2. ¿Qué parámetros se analizan con el modelo de curva hiperbólica?
3. ¿Qué parámetros se analizan con el modelo de curva sigmoideal?
4. ¿Qué implicaciones existen en la interacción fármaco-receptor?
5. ¿Qué relación existe entre la curva concentración-respuesta y el descubrimiento de nuevos fármacos?

Respuestas

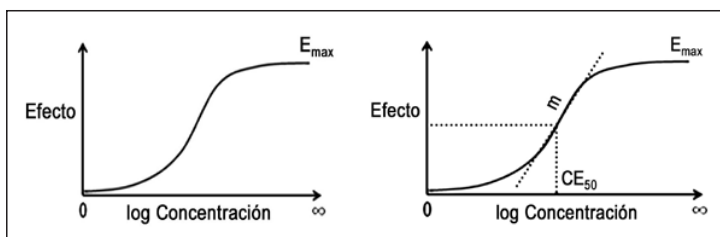
1. La respuesta terapéutica o tóxica generada por los fármacos se atribuye a las interacciones estructurales con macromoléculas específicas y la modificación de la actividad funcional de estas. La interacción entre el fármaco y el receptor está determinada por la selectividad y la afinidad entre ellos, permite generar acciones agonistas o antagonistas sobre una vía de señalización y establece las relaciones cuantitativas entre la dosis o concentración de un fármaco y sus efectos farmacológicos. La relación entre la concentración y la respuesta permite estimar parámetros farmacodinámicos empleados en el descubrimiento de fármacos así como en la práctica clínica. Los parámetros farmacodinámicos comúnmente empleados son la eficacia y la potencia. La eficacia se refiere al efecto máximo (E_{max}) que puede generar el fármaco. Por otro lado, la potencia está relacionada con la concentración necesaria para alcanzar el 50% del máximo efecto (CE_{50}) generado. Estos parámetros permiten predecir el efecto en cualquier concentración independientemente de cómo se hayan inducido. Derivado de las relaciones fármaco-receptor, los parámetros de potencia y eficacia pueden ser obtenidos mediante el empleo de diversos modelos matemáticos, entre los que se destacan el modelo de curva hiperbólica y el modelo de curva sigmoideal.
2. En el modelo de curva hiperbólica, E_{max} es la respuesta máxima del fármaco; EC_{50} es la concentración de fármaco que produce el 50% del efecto máximo. Esta representación coincide con la ecuación de Michaelis – Menten ($E_{max} \approx V_{max}$; $CE_{50} \approx K_m$). En este sentido, K_m representa la constante de disociación fármaco-receptor en el estado de equilibrio (K_D) e indica la concentración de fármaco libre en la cual se observa la mitad de la máxima



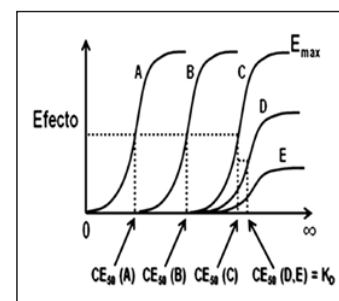
capacidad de unión; K_D caracteriza la afinidad del receptor por el fármaco, si K_D es baja, la afinidad por el fármaco es alta y viceversa. Por otro lado, F_{max} representa el total de sitios unidos al fármaco (F_{max}) en presencia de concentraciones altas de fármaco.



3. La representación gráfica de la curva concentración respuesta con frecuencia mejora cuando se contrasta el efecto del fármaco en función al logaritmo de la dosis o de la concentración; este ajuste permite la transformación de la curva hiperbólica en una curva sigmoideal. El modelo sigmoideal se caracteriza por dos asíntotas y en la porción media, una recta con una pendiente (m) característica. La pendiente (m) es la razón de cambio del efecto en función de la concentración o la dosis empelada del fármaco; los fármacos que presenten una m con alta inclinación significa que pequeñas variaciones en la concentración inducen rápidamente el efecto máximo. Por el contrario, una inclinación cercana a la horizontal sugiere que cambios significativos en los efectos farmacológicos serán observados al emplear altas concentraciones del fármaco.



4. Bajo determinadas condiciones experimentales y con base en el análisis del modelo sigmoideal, la construcción de curvas concentración respuesta ha permitido obtener datos experimentales que determinan la unión fármaco-receptor como un proceso reversible, que el efecto de un fármaco es proporcional al número de receptores ocupados y que el efecto máximo (E_{max}) se alcanza cuando todos los receptores están ocupados (Teoría de Clark). Por otro lado, la magnitud del efecto inducido por el fármaco depende de la velocidad de formación del complejo fármaco-receptor (Teoría de Paton), sin embargo, no es determinante en la cascada de señalización ya que es importante considerar la dinámica de la transducción de señal (receptores intracelulares, receptores transmembranales con dominios enzimáticos, canales iónicos regulados por ligandos, receptores acoplados a proteínas G, etc), entre otros factores.



Los receptores alcanzan una máxima respuesta farmacológica aún cuando se empleen concentraciones del agonista que no originen la ocupación total de los receptores disponibles. Bajo el empleo del modelo sigmoideal se ha determinado que un fármaco agonista (A) en presencia de diferentes concentraciones de un antagonista irreversible, ejerce su E_{max} con desplazamientos de la curva hacia la derecha (B y C). Concentraciones más altas del antagonista (D y E) disminuyen la respuesta máxima por la reducción de receptores disponibles para ejercer dicho efecto. En este sentido, la interacción fármaco-receptor es un fenómeno temporal y relativo, por lo que la sensibilidad de respuesta a un fármaco depende de la afinidad del receptor por el fármaco (K_D) y de la cantidad total de receptores.

5. El uso del modelo sigmoideal como base para el análisis de la curva concentración-respuesta permite determinar los parámetros de potencia y eficacia. Adicionalmente permite generar información para discernir si una molécula sintética o de origen natural ejerce efectos como agonista total o parcial sobre su blanco molecular (receptor, enzima o canal iónico). Por otro lado, el empleo simultáneo de la molécula en estudio con agonistas (totales o parciales) y antagonistas (reversibles e irreversibles) de receptores, enzimas y/o canales permite identificar efectos sinérgicos, aditivos, antagonísticos, entre otros. En su conjunto, permiten sugerir una vía de señalización por la cual la molécula ejerce el efecto farmacológico, toxicológico, entre otros posibles.

Referencias

1. Rang H.P. 2006 The receptor concept: pharmacology's big idea. *British Journal of Pharmacology*, 147, s9-s16.
2. Calvo R., Lukas J.C., Suarez E., Rodríguez M., Leal N. 2004 Chapter 3: Assessment of endpoints: kinetics and/or dynamics. *The IUPHAR Compendium of Basic Principles for Pharmacological Research in Humans*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology.
3. Bourne H. R., Von Zastrow M. Chapter 2: Drug receptors & Pharmacodynamics. *Basic & clinical Pharmacology Eighth Edition*. Bertram G. Katzung, Lange Medical Books/McGraw-Hill.
4. Ross E. M., Kenakin T.P. Chapter 2: Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationships between drug concentration and effect. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, Tenth edition*. McGraw-Hill.