**Un importante laboratorio internacional se encuentra muy cerca de comenzar las pruebas clínicas de un nuevo fármaco antidepresivo. Sin embargo, la autoridad regulatoria solicita pruebas que determinen la capacidad de generar dependencia del nuevo fármaco. Como parte del equipo de desarrollo del laboratorio, se le ha solicitado diseñar un experimento para cumplir con este requerimiento. Explique cómo realizaría estos ensayos.**

Respuesta:

Mencionar los dos modelos de animales para el estudio

* modelo Skinner Box, en donde el animal se auto-administra el fármaco. Dicho modelo busca conocer que tanto trabajo estaria dispuesto a hacer el animal para obtener la droga,
* Modelo de de "preferencia de lugar", donde el animal explora y pasa de un lado a otro, para así ir determinando su preferencia y asociando la administración de la droga con el contexto físico.

Mencionar el uso de grupos de estudio, con fármaco y grupos controles.

**Explique el concepto de actividad intrínseca y utilizando este concepto realice una clasificación de los fármacos.**

Actividad intrínseca (K3) es una constante operacional que permite conocer y comparar la intensidad del efecto farmacológicos de un fármaco dentro de una serie homóloga. Se calcula como la proporción de efecto de un fármaco en función del máximo efecto reportado por un agonista del sistema.

Utilizando la actividad intrínseca se pueden clasificar los fármacos en:

Agonista completo: K3=1

Agonista parcial: K3= entre 0 y 1

Antagonista competitivo: K3=0

Antagonista no competitivo: K3= entre -1 y 0

**Explique la diferencia entre un antagonista competitivo estricto y un agonista inverso.**

Un antagonista competitivo estricto es una molecula quie se une al mismo sitio del receptor que se une un fármaco agonista (completo o parcial), ocupando los sitios de acción de los receptores y por lo tanto, compitiendo por ellos con el agonista y sin producir efecto, es decir el complejo fármaco receptor no se activa.. Esto provoca que se deba aumentar la concentración del fármaco agonista para poder desplazar a las moléculas del fármaco antagonista competitivo estricto del sitio de unión y poder ejercer el efecto terapéutico máximo. Si graficamos esto en un diagrama de E/Emax vs log F, nos damos cuenta que la curva del agonista se desplaza hacia concentraciones mayores, pero sin cambiar su actividad intrínseca.

En cambio, un fármaco agonista inverso se une al mismo receptor, pero produce una disminución del efecto basal que este tenía, por lo que pasa de funcionar normalmente a disminuir su actividad, y además promueve que más receptores activados vayan a un estado inactivado. Por lo tanto, cuando se una un agonista, vamos a observar una disminución de su respuesta máxima que este provoca, ya que el receptor está en estado inactivado. En un gráfico de E/Emax vs log F podemos ver que, en presencia de un agonista inverso, la curva del agonista disminuye su actividad intrínseca, sin cambiar su afinidad o si no hay agonista, pero como es receptor tiene efecto constitutivo o basal, se observará una curva dosis respuesta inversa, o hacia abajo.