

31962 1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
IZTACALA

"TOLERANCIA CRUZADA ETANOL-DIAZEPAM CON  
CONDICIONAMIENTO CLASICO".

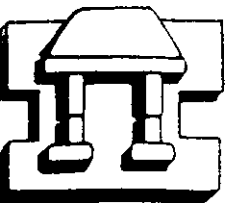
T E S I S  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN FARMACOLOGIA CONDUCTUAL  
P R E S E N T A :  
BENITA CEDILLO ILDEFONSO

297940

ASESORES: DRA. SARA E. CRUZ MORALES

DR. J. C. PEDRO ARRIAGA RAMIREZ

DRA. ROSALVA CABRERA CASTAÑON



IZTACALA

TLALNEPANTLA, EDO. DE MEXICO,

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Emmanuel con todo con todo mi amor.  
Y de quien me siento muy orgullosa.

A mi padre, a quien admiro y respeto.  
A mis seres muy queridos , quienes ya no están conmigo.

A mis amigas.

Mis más sinceros agradecimientos a la Dra., Juanita, quien me brindo un gran apoyo para finalizar este trabajo, y Agustín su esposo por su apoyo en el aspecto estadístico.  
A ambos mi más sincera admiración.

A la Dra. Sara Cruz Morales agradezco su asesoría para este trabajo.

Al Dr. Pedro Arriaga Ramírez , y a la Dra. Rosalva Cabrera Castañon  
Agradezco sus observaciones para este trabajo.

A todos mis amigos y profesores que me brindaron su apoyo para  
finalizar ésta tesis.

Al profesor Osvaldo Coronado y alumnos que me apoyaron a  
realizar la parte experimental de este trabajo.

"TOLERANCIA CRUZADA ETANOL-DIAZEPAM CON CONDICIONAMIENTO  
CLASICO"

ÍNDICE

Página

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
I. TOLERANCIA.....	10
1.1 Definición.....	10
1.2 Tipos de Tolerancia.....	12
1.3 Medidas.....	13
II. CONTRIBUCIÓN DE VARIABLES NO FARMACOLOGICAS EN EL EFECTO DE LAS DROGAS.....	18

III. EFECTO DEL CONTEXTO EN EL DESARROLLO DE LA TOLERANCIA A LAS DROGAS-----	21
IV. EL MODELO DE CONDICIONAMIENTO DE LA TOLERANCIA-----	28
4.1 El Condicionamiento Pavloviano-----	28
4.2 Drogas como Estimulo Incondicionado-----	29
4.3 La Respuesta Farmacológica Condicionada-----	30
4.4 Determinación de la Topografía de la Respuesta Farmacológica Condicionada-----	31
4.5 Condicionamiento Pavloviano y Tolerancia a la Droga-----	33
V. EVIDENCIA DEL MODELO DE CONDICIONAMIENTO PAVLOVIANO DE TOLERANCIA AL ETANOL-----	34
5.1 Importancia de las Señales Predroga en el Desarrollo de Tolerancia-----	34
5.2 Respuesta Compensatoria Condicionada al Etanol-----	38
VI. EL APRENDIZAJE COMO FACTOR QUE MODIFICA LA PRESENCIA DE LA TOLERANCIA FARMACOLOGICA-----	41
6.1 Refuerzo Parcial de Tolerancia-----	41
6.2 Inhibición Latente de Tolerancia-----	45
6.3 Extinción de Tolerancia-----	47

VII. CONDICIONAMIENTO PAVLOVIANO Y TOLERANCIA CRUZADA-----	51
VIII. JUSTIFICACIÓN -----	57
IX. MÉTODO GENERAL-----	59
EXPERIMENTO 1-----	62
EXPERIMENTO 2-----	70
X. DISCUSIÓN GENERAL-----	75
XI. CONCLUSIONES-----	83
XII. REFERENCIAS	



## RESUMEN

La tolerancia se refiere al decremento en la respuesta a la droga por las administraciones repetidas de ésta. La tolerancia puede ser afectada por señales asociadas a la administración de la droga, esta contribución es enfatizada por el modelo de condicionamiento clásico de Pavlov, en el cual, el análisis de la tolerancia indica que los estímulos asociados con las administraciones de la droga provocan una respuesta condicionada compensatoria, que atenúa los efectos incondicionados de la droga, dando como resultado la tolerancia. Los dos experimentos que se reportan apoyan y extienden el análisis del modelo de condicionamiento pavloviano.

Se realizaron dos experimentos, con el objetivo de aportar evidencia del papel del aprendizaje como mediador en el desarrollo de tolerancia condicionada al etanol, y tolerancia cruzada al diazepam en la respuesta de sedación (latencia de pérdida del reflejo de enderezamiento) y temperatura corporal.

En el experimento I se evaluó la tolerancia condicionada a los estímulos específicos del contexto asociados con la administración del etanol en ratas. Los resultados fueron, una tolerancia al etanol en las respuestas de temperatura y sedación ante los estímulos de los contextos condicionados, estos resultados están de acuerdo a las predicciones de las asociaciones de la droga con estímulos condicionados de una respuesta compensatoria, esto es, una tolerancia a los efectos del etanol.

En el experimento 2, se evaluó la tolerancia cruzada al diazepam, observándose que los sujetos presentan una menor tolerancia independientemente de si los estímulos son los del contexto asociados con la administración de la droga o con los estímulos de salina en la respuesta de sedación; pero en la respuesta de temperatura se observó la tolerancia cruzada entre etanol y diazepam ante los estímulos condicionados del contexto asociados a la administración del etanol, aunque no con la misma magnitud como fue en el experimento 1. Lo que sugiere que los mecanismos externos median el efecto de la droga de manera diferente a los mecanismos internos en presencia o ausencia de tolerancia en la respuesta condicionada compensatoria.

Los datos del experimento 1, sugieren que el aprendizaje modula el desarrollo de la tolerancia en la respuesta de cambio en la temperatura, así como en la respuesta de sedación. En tanto en el experimento 2, se observa algo similar en la respuesta de temperatura, no así en la de sedación.

Se concluye, que el aprendizaje modula la presencia de la tolerancia en los resultados del experimento 1, no así en los resultados del experimento 2, los cuales fueron similares independientemente de si los estímulos del contexto asociados con la administración de la droga eran los mismos o diferentes. Se sugiere más investigación con respecto al estudio de tolerancia cruzada con variables farmacológicas y de aprendizaje.

## INTRODUCCIÓN

La disminución de la respuesta a un fármaco como consecuencia de administraciones repetidas recibe el nombre de tolerancia, la cual también ha sido definida como la necesidad de incrementar la dosis de una droga para mantener su efectividad después de las administraciones repetidas (Kalant y cols.1971). Esta reducción de la respuesta debido a la estimulación repetida ha interesado a los psicólogos porque en sus preparaciones utilizan diversos estímulos y en ocasiones los presentan repetidamente. Varias teorías enfatizan el papel de procesos asociativos en el desarrollo de la tolerancia (Siegel, 1989).

Con base en los planteamientos de Pavlov (1927), la administración de una droga puede entenderse como un ensayo de condicionamiento en donde los estímulos que regularmente preceden a la droga funcionan como estímulo condicionado (EC) para los efectos de esta, la cual funciona como estímulo incondicionado (EI). La administración repetida de la droga produce la formación de una asociación entre el EC ambiental y EI farmacológico. La manifestación de esta asociación es el desarrollo de una respuesta condicionada (RC) opuesta en dirección a los efectos de la droga administrada, y que puede ser capaz de cancelar o reducir el efecto de la droga administrada. Entonces el desarrollo de la tolerancia a una droga puede ser explicada como el desarrollo de una RC opuesta a los efectos farmacológicos de la droga.

De acuerdo a lo anterior, un organismo con una historia de administración de alguna droga presentará una mayor tolerancia, cuando ésta se administra en un contexto de estímulos previamente asociados con la droga, a diferencia de un contexto de estímulos asociados a la ausencia de la droga. Esto ha sido demostrado con diferentes drogas como anfetamina (Poulos, Wilkinson & Cappel, 1981), pentobarbital (Hinson, Poulos & Cappel, 1982; Vila & Cedillo 1993), haloperidol (Hinson, Poulos & Thomas, 1982) y escopolamina (Poulos & Hinson, 1984).

Anteriormente, el estudio de la tolerancia a los efectos de algunas drogas solo era de interés para las disciplinas biomédicas porque se ha relacionado con un factor causal de la adicción. Pero en la actualidad se ha sugerido que la tolerancia no debe solo a mecanismos farmacológicos como la reducción en la absorción del fármaco, aumento en la velocidad de eliminación o disminución en el paso a través de membranas biológicas, sino que su manifestación también se ve influida por factores de aprendizaje. Así, tanto las disciplinas biomédicas como psicológicas tienen interés clínico en la comprensión de los mecanismos de la tolerancia que de alguna forma ayudaría a entender la farmacodependencia hacia algunas drogas.

Es claro, que una comprensión de la relación entre estos fenómenos, es de gran utilidad para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento de la farmacodependencia. Pero esta no es la única razón por lo cual se estudia la

tolerancia, las razones para el estudio de ésta, incluyendo a la farmacodependencia, son:

1) El uso de ciertas drogas en pacientes psiquiátricos con tratamientos prolongados y, que estas pueden desarrollar tolerancia rápidamente complicando el tratamiento.

Los estudios de tolerancia son importantes en el área de farmacodependencia desde que se sugirió que estos dos fenómenos están relacionados, lo que explicaría el hecho de que los sujetos dependientes de un fármaco llegan a depender físicamente de las drogas porque los efectos iniciales de la sustancia de abuso disminuyen con la exposición repetida, y que si se desea obtener el efecto inicial de la droga, tienen que incrementar la dosis de la sustancia consumida.

2) Además de otro problema como son los síntomas de retirada por los efectos menores de una dosis fija, y para que estos desaparezcan tiene que consumir la droga de abuso. Esto es, las condiciones en que se desarrolla la tolerancia pueden proporcionar información relacionada al desarrollo de la farmacodependencia.

3) El estudio de las condiciones y de los mecanismos de la tolerancia, puede proporcionar información acerca de las formas en las cuales un organismo se adapta a los efectos por la administración repetida de una droga.

Cabe aclarar que la evidencia que muestra que la tolerancia farmacológica puede ser modulada por procesos de aprendizaje pavloviano, es solo un caso particular del condicionamiento de respuestas fisiológicas inducidas por drogas.

En la presente investigación se plantean dos experimentos con el propósito de dar más evidencia de la participación del condicionamiento pavloviano en la modulación de la tolerancia. El primer experimento tiene como objetivo el desarrollo de la tolerancia al etanol por medio del condicionamiento clásico. El segundo objetivo es demostrar la tolerancia cruzada al diazepam mediante el mismo modelo de condicionamiento.

En la primera parte de este trabajo se describen los aspectos relacionados con la tolerancia y la evidencia disponible del modelo de condicionamiento de la tolerancia, el cual es esencial en esta investigación para apoyar y extender sus resultados. En la segunda parte se presentan las relaciones entre la farmacología y el aprendizaje, específicamente sobre la evidencia de como los procesos asociativos del modelo pavloviano pueden modular la presencia de las respuestas fisiológicas provocadas por las drogas. Por último, se reportan dos experimentos cuyos resultados se espera que contribuyan a la comprensión y entendimiento de las condiciones y mecanismos de la tolerancia.

## I.TOLERANCIA

En el uso crónico de drogas se observan algunos factores que afectan la manifestación de sus efectos; como son la capacidad de algunas sustancias, pero no de otras, para producir tolerancia y/o dependencia física, fenómenos fuertemente asociados entre sí (Goldstein, Aronow & Kalman, 1974).

Estos fenómenos se han observado desde tiempo atrás. Desde que se conoce que bebedores regulares de alcohol manifiestan efectos cada vez menores hacia el alcohol, o bien por observaciones clínicas de la disminución de los efectos de los barbitúricos, hipnóticos, tranquilizantes y otros fármacos. Pero, no es hasta hace algunos años que el estudio de la tolerancia ha sido sistematizado con el uso de técnicas de producción y medición confiables.

### 1.1 Definición

La tolerancia se define como "un estado de disminución de la respuesta a los efectos de un fármaco debido a la exposición previa al fármaco relacionado". La palabra tolerancia se usa frecuentemente para sugerir que todos los efectos de una droga disminuyen a la misma razón, pero algunos efectos de una droga podrían desarrollar tolerancia rápidamente, otros efectos podrían solo mostrar una lenta tolerancia, y algunos efectos podrían nunca mostrar tolerancia. Por ejemplo uno de los efectos de la morfina, son náusea y vómito, estos efectos

muestran una rápida tolerancia, pero la habilidad de la morfina para constreñir la pupila del ojo muestra una menor tolerancia (Mckim, 1986).

Una vez que se desarrolla la tolerancia, esta no es indefinida y tiende a desaparecer con el paso del tiempo después de que el uso de la droga es discontinuado, tal desaparición puede tener lugar a diferentes tasas para diferentes efectos de la droga. Cuando la exposición a un fármaco A produce tolerancia a A y también al fármaco B, se dice que el organismo tiene tolerancia cruzada para el fármaco B" (Goldstein, y cols., 1974).

Por consiguiente, en animales tolerantes a los efectos de un fármaco, una dosis mayor a la administrada inicialmente debe administrarse para reinstalar los efectos iniciales de la droga. En experimentos de tolerancia, es posible definir con mayor precisión cuantitativa estos fenómenos, a través de aquella que representa junto con el tratamiento crónico un desplazamiento paralelo hacia la derecha de la curva semilogáritmica dosis-respuesta (Fernández, Kuwe & Coper, 1977).

1.2. Tipos de tolerancia Se distinguen tres clases de tolerancia:

a) Tolerancia Disposicional:

Los efectos del etanol con relación a intensidad y duración son observados a través de factores farmacocinéticos como la absorción, distribución y eliminación, que determinan la disponibilidad del etanol en el cerebro. Si se establecen



algunos cambios en estos parámetros, después de la administración repetida del etanol, se observa un decremento en la cantidad del etanol en el cerebro, así como una corta duración de la acción del etanol. Esta reducción de los efectos del etanol es llamada tolerancia disposicional (Le, Mihic & Wu, 1992).

Asimismo, el incremento en la tasa del metabolismo del etanol inducido por la exposición repetida se muestra como un componente importante de la tolerancia disposicional (Le & Khanna, 1989, citado en Le, Mihic & Wu 1992, pág. 100). Por otro lado se ha observado que los cambios en las tasas de absorción y distribución del etanol que siguen al tratamiento repetido, ocurren y pueden ser modificados por los efectos conductuales del etanol (Melchior & Tabakoff, 1985).

Con el incremento en la tasa del metabolismo, una cantidad dada de droga no alcanzará los mismos niveles y requerirá de más cantidad del fármaco para producir el mismo efecto

#### .b) Tolerancia Fisiológica:

También conocida como tolerancia farmacodinámica, ésta describe un tipo de tolerancia que se origina de algunos ajustes que hace el organismo para compensar el efecto de la presencia continua de la droga. Estos ajustes pueden involucrar un sistema integro fisiológico, o podrían estar en el ámbito de sinapsis. Por ejemplo, si una droga bloquea un receptor en una sinapsis, el organismo podría tratar de compensar tal bloqueo creando más receptores de modo que el

neurotransmisor y la sinapsis puedan ser restaurados para un funcionamiento normal (Le, Mihic & Wu, 1992). De acuerdo al tiempo requerido para el desarrollo la tolerancia, se describen tres tipos de tolerancia:

#### b.1 Tolerancia Aguda.

Esta se observa durante el transcurso de una sola exposición a la droga y se desarrolla muy rápidamente; el grado de tolerancia aguda es mayor a medida que aumenta la duración de la exposición a la droga (LeBlanc y cols), 1975).

#### b.2 Tolerancia Rápida.

Esta es reportada, a partir de la tolerancia al efecto hipotérmico de una segunda dosis de etanol dada 24 horas después de la primera inyección. La mayor diferencia entre tolerancia aguda y rápida es que la tolerancia a la segunda inyección de etanol es medida a partir del momento en que todo el etanol de la primera dosis fue eliminado.

#### b.3 Tolerancia Crónica.

Esta se produce por un tratamiento prolongado de etanol, generalmente por días o semanas, y regularmente se acompaña de tolerancia disposicional. La tolerancia crónica es la más compleja porque varios procesos conductuales pueden afectar su desarrollo. Cabe señalar que además de la forma de desarrollo de la tolerancia, la cantidad dada de etanol y la duración de exposición son importantes (Le, Mihic & Wu, 1992).

c) Tolerancia Conductual:

La tolerancia conductual, consiste en un cambio en las respuestas hacia las drogas debido a mecanismos conductuales. Uno se basa en el condicionamiento operante y el otro en el condicionamiento clásico. La tolerancia conductual de tipo operante tiene lugar cuando el organismo aprende a través del condicionamiento operante a cambiar la conducta para compensar los efectos de la droga. Campbell & Seiden (1973) fueron de los primeros que investigaron en ésta área. Ellos entrenaron a ratas a responder por reforzamiento con comida en un programa de reforzamiento de tasas bajas, donde el animal fue reforzado solo si esperaba un periodo fijo de tiempo entre respuestas. Durante 28 sesiones dieron anfetamina a un grupo de ratas antes de colocarlas en la caja de Skinner y fueron reforzadas en un programa de tasas bajas. Otro grupo de animales estuvo bajo las mismas condiciones, pero la anfetamina fue dada después de los ensayos del programa de reforzamiento de tasas bajas. Durante el desarrollo del experimento las ratas pre-tratadas con anfetamina desarrollaron tolerancia y fueron hábiles para obtener más reforzamiento, pero cuando las otras ratas fueron post-tratadas con anfetamina después de las sesiones de entrenamiento, su ejecución fue como si no hubieran tenido la historia de droga; este grupo no presentó tolerancia. Si la tolerancia mostrada por el primer grupo fuera el resultado de los cambios metabólicos y fisiológicos entonces ésta se debía de presentar en ambos grupos. La explicación para esta diferencia es que las ratas aprendieron a modificar su conducta para compensarla por los cambios que causaba la droga.

La tolerancia también se puede explicar con condicionamiento clásico. El pionero en esto fue Siegel (1975) quien investigó el desarrollo de la tolerancia al efecto analgésico de la morfina. En la prueba de analgesia, colocó a las ratas en un plato de metal el cual fue calentado a 54 grados Celsius. Después de unos segundos en el plato generalmente los animales levantaban su pata delantera hacia su hocico como si lamieran esta. La medida de la analgesia es la latencia o la longitud de tiempo en que la rata esperaba antes de lamer. Después de una inyección de morfina la latencia de lamer la pata incrementó indicando que la morfina redujo la sensibilidad a dolor del sujeto. Con ensayos repetidos, la latencia se hizo cada vez más corta como resultado del desarrollo de tolerancia a la morfina.

Siegel mostró en su experimento, que las ratas sólo presentaban tolerancia al efecto analgésico de la morfina si las pruebas de analgesia se hacían en el mismo lugar donde habían sido inyectadas con morfina en repetidas ocasiones. A los animales que se les dio morfina en el cuarto normal de alojamiento y que fueron probadas en un cuarto diferente, mostraron latencias similares a la de los animales que nunca recibieron morfina. La tolerancia a la morfina fue dependiente del ambiente en el cual había sido experimentada.

### 1.3 Medidas

Como la tolerancia puede ser cuantificada como un desplazamiento hacia la derecha de la curva semilogarítmica dosis-respuesta, cualquier método que

cuantifique confiablemente la respuesta sería adecuado. Pero en la práctica la cuantificación se ve limitada por:

- a) La naturaleza de la droga
- b) Una droga provoca varios efectos y la tolerancia puede ser desarrollada a uno o a todos los efectos.
- c) La tolerancia no se desarrolla en igual medida a todas las acciones de una misma droga.
- d) La sensibilidad del procedimiento de prueba permite observar variaciones en la velocidad y grado de desarrollo de la tolerancia (Fernández, Kluwe & Coper, 1977).

Pero para superar estas limitaciones se han empleado medidas fisiológicas y/o conductuales. Así, cuando una droga induce en el organismo una serie de cambios, se han tomado medidas fisiológicas gruesas como un cambio en la dosis letal 50, o medidas más sensibles como los cambios en la frecuencia espontánea en el electroencefalograma, cambios en el umbral de las convulsiones inducidas por choques, cambios en la temperatura del cuerpo, cambios en la latencia del reflejo de enderezamiento, etc. Cuando se han empleado medidas conductuales se evalúan los cambios en la ejecución motora en los procesos de discriminación, elección, etc. (Cornfield-Summer & Stoleman, 1978). Se puede decir que el método de cuantificación de la tolerancia elegido depende del efecto de interés y del tipo de droga. Además, otros investigadores

sugieren que un buen método es aquel que produce medidas las cuales son: sensibles a pequeños incrementos de dosis de droga, reproducibles y estables, que permitan la identificación y análisis de los componentes de la respuesta afectada por la droga, a aquellos que evalúan una variable continua más que una discreta (Kalant, Leblanc & Gibbins, 1971).

## II. CONTRIBUCIONES NO FARMACOLOGICAS A LOS EFECTOS DE LAS DROGAS

Típicamente, los efectos de una droga, y la alteración en estos efectos sobre el curso de repetidas administraciones (tolerancia), han sido atribuidos a algunos mecanismos sistémicos. Por ejemplo, el efecto de un opiáceo podría ser atribuido a sus efectos en los receptores centrales de las endorfinas, y la tolerancia podría ser el resultado de alteraciones neuroquímicas inducidas por la repetida administración de la droga. Sin embargo esto es aparente, porque se ha observado que los efectos de las drogas también pueden ser modulados por factores de aprendizaje. El resultado de la estimulación química depende no sólo de principios farmacodinámicos y farmacocinéticos, sino también de los efectos de la experiencia misma de los sujetos.

Estudios en animales demuestran la importancia de factores no farmacológicos en el efecto de las drogas. La respuesta a una droga es afectada por estímulos ambientales. Por ejemplo en un estudio clásico, Hinson, Poulos & Cappel (1982) evaluaron los efectos estimulantes de la cocaína sobre la actividad motora en ratas con historia de administración de pentobarbital. La cocaína tuvo un mayor efecto si era administrada en el mismo ambiente en el cual el pentobarbital previamente había sido administrado que si esta era administrada en un ambiente alternativo.

Hallazgos similares indican que la modulación de los efectos también se ha observado con otras drogas: el fenobarbital induce polidipsia en ratas, cuando el fenobarbital es administrado en conjunto con un estímulo ambiental previamente

asociado a la escopolamina (Poulos & Hinson, 1984); la anfetamina induce hipertermia que es exagerada al administrar el estimulante en la presencia de señales ambientales asociadas con pentobarbital (Hinson & Rhijnsburger, 1984). Otros datos indican que de la experiencia del consumo de las drogas y la expectativa a los efectos de la misma, son factores importantes y han sido conjuntados usando el "diseño de placebo balanceado" (Newlin y cols., 1986). La droga típica evaluada con el diseño de placebo balanceado es el alcohol, y los experimentos involucran diferentes preparaciones, así como el uso de bebidas donde el alcohol es difícil de detectar. El diseño evalúa la bebida que el sujeto consume (alcohol contra ausencia de alcohol), y la expectativa de la bebida que es consumida (espera que la bebida sea alcohol contra la bebida sin alcohol). El diseño del placebo balanceado consiste de cuatro grupos: (1) sujetos que consumen alcohol, y se les informa correctamente de que si consumen alcohol; (2) sujetos que consumen alcohol pero se les informa que no consumen alcohol, (3) sujetos que no consumen alcohol y se les informa que no consumen alcohol, y (4) sujetos que no consumen alcohol pero se les informa que si consumen alcohol. Los resultados de esta investigación, indican que la variedad de los efectos del alcohol en humanos, depende de las expectativas que tienen los sujetos de lo que están ingiriendo mas que sobre lo que realmente ingieren.

En resumen, existe evidencia experimental que demuestra que los efectos de las drogas no solo dependen de factores farmacodinámicos y farmacocinéticos, sino además de variables no farmacológicas como el contexto, la historia



conductual, y las expectativas de los sujetos entre otras, también modifican los efectos de las drogas en el organismo.

### III. EFECTO DEL CONTEXTO EN EL DESARROLLO DE LA TOLERANCIA A LAS DROGAS.

En los últimos 10 años se ha centrado el interés en investigar la contribución del condicionamiento pavloviano en el proceso de tolerancia, y generalmente se ha evaluado que procedimientos afectan de manera similar tanto al condicionamiento pavloviano como a la tolerancia. Así, sobre las bases del análisis de condicionamiento, la tolerancia puede no ser el resultado solo de las administraciones repetidas de la droga, más que esto, la tolerancia puede presentarse cuando la droga es administrada en el contexto usual de las señales que predicen la presencia de la droga, porque son estas señales las que provocan las RCs compensatorias que median la tolerancia. Siegel (1975; 1979) demostró que la tolerancia es más pronunciada cuando la droga es administrada en presencia de las señales usuales predroga, que cuando la droga es administrada en presencia de señales diferentes. Con base en lo anterior, el factor más importante para el entendimiento de los mecanismos de la presencia de tolerancia por factores no farmacológicos es el contexto donde se desarrolla ésta, por lo cual a continuación se presentan estudios realizados con ésta variable y puntos que se relacionan con el fenómeno de tolerancia.

Es conocido el hecho de que la administración repetida de una droga, conduce a la manifestación de la tolerancia farmacológica. Pero los mecanismos responsables de este fenómeno no son claros. Goldstein y cols., (1974) señalan dos mecanismos a través de los cuales el organismo se hace tolerante:

a) Farmacocinético: en este mecanismo la concentración de la droga libre en contacto con los receptores puede permanecer dentro de los límites normales aunque aumente la dosis total del fármaco al organismo. Esto podría ocurrir por una reducción de la eficiencia en la absorción del fármaco, un aumento en su velocidad de eliminación, una disminución en el paso a través de las membranas biológicas, o un aumento en la fijación para convertirse en complejo inerte.

b) El efecto biológico del fármaco puede ser antagonizado progresivamente por medio de los mecanismos homeostáticos del organismo.

Estos mecanismos pueden agruparse en un conjunto de teorías fisiológicas que postulan un cambio sistémico en el organismo como resultado de las administraciones repetidas del fármaco.

Por otro lado, Siegel (1975) basándose en las investigaciones de Pavlov (1927) ofreció una propuesta complementaria a las anteriores para explicar el desarrollo de la tolerancia.

De acuerdo a Pavlov las administraciones de una droga constituyen un ensayo de condicionamiento, en donde los estímulos ambientales, las manipulaciones del animal durante la inyección, los estímulos sobresalientes, etc., presentes en el momento de administrar una droga son el EC y la estimulación farmacológica el EI. El desarrollo de una asociación entre estos dos estímulos podía manifestarse presentando las señales predroga (EC) sin presentarse la droga misma, es decir si se administraba solución salina.

Así, al demostrar que la tolerancia farmacológica depende de las señales que previamente se han asociado a las administraciones de una droga implica que la tolerancia no es solamente una consecuencia inevitable de la estimulación farmacológica repetida, sino que además es modulada por el contexto ambiental donde regularmente es administrada la droga. Por lo cual, la tolerancia se manifestará solo cuando la droga sea administrada en presencia de las señales que usualmente predicen la ocurrencia de la droga. Más aún, la tolerancia se manifestará solo después de una administración esperada pero no después de una administración no esperada. Una investigación que demuestra lo anterior fue realizada por Siegel (1975) quien empleó tres grupos de ratas que recibieron la misma dosis de sulfato de morfina cuatro veces con un intervalo de 48 horas. Durante la cuarta sesión se evaluó la sensibilidad al dolor después de la inyección de la droga, los sujetos fueron colocados en una plato caliente (hot plate) a 54 grados C midiendo la latencia en segundos de la primera lamida a una de sus patas. Los grupos sólo difirieron con respecto a las señales ambientales asociadas con la administración de morfina en las tres primeras sesiones.

El primer grupo M-HP (morfina-ambiente experimental/plato caliente) estuvo bajo las mismas condiciones durante las cuatro sesiones. Esto es, la administración subcutánea de 5.0 mg/kg de sulfato de morfina se realizó en un lugar diferente al que usualmente habitaban, después de media hora, se colocaban en el plato caliente y se media la latencia al efecto analgésico de la droga. El segundo grupo M-CP (morfina- no recipiente caliente) recibió el mismo

tratamiento que el grupo anterior excepto que en las sesiones 1, 2 y 3 no fueron colocados en la superficie caliente. El tercer grupo M-Caja (morfina-caja hogar) también recibió el mismo tratamiento que el primer grupo (M-HP) excepto que la administración de la droga fue asociada a un conjunto de señales diferentes durante las tres primeras sesiones. Es decir, la morfina fue administrada en la misma caja hogar en el lugar que habitaban, y en la cuarta sesión, la morfina se administró en el cuarto donde estaba el recipiente caliente. Un cuarto grupo (S) fue similar al primer grupo, solo que en lugar de administrar morfina se administró solución salina.

Los resultados obtenidos con el grupo M-HP en las primeras tres sesiones fueron como se esperaba. Esto es, se observaron latencias cada vez menores. En la cuarta sesión de prueba, los sujetos del grupo M-CP respondieron de manera similar que el grupo M-HP, evidenciando respuestas de latencia corta hacia la superficie caliente, y se observó que estos grupos no difirieron respecto al grupo S en la cuarta sesión. Sin embargo los resultados de mayor interés fueron los del grupo M-caja, el cual no mostró respuestas de tolerancia a pesar de contar con la misma historia farmacológica de los grupos M-HP y M-CP.

Los resultados de este experimento apoyan la importancia de las señales pre-droga asociadas a los efectos sistémicos de la morfina en el desarrollo de la tolerancia. Cabe señalar que los tres primeros grupos no difirieron en el número de administraciones del sulfato de morfina, tampoco en el intervalo entre

administraciones, por lo tanto se esperaría un decremento en la respuesta similar en los tres grupos de acuerdo con teorías fisiológicas de la tolerancia.

De acuerdo a la teoría del condicionamiento de la tolerancia, ésta resulta de la interacción entre una RC farmacológica, que es contraria en naturaleza a los efectos sistémicos del fármaco en cuestión. Para evidenciar lo anterior, Siegel extendió las manipulaciones a los sujetos del grupo M-HP a una quinta sesión, que siguió el mismo procedimiento que las cuatro anteriores excepto que la sustancia administrada fue salina en lugar de la morfina. Y el resultado fue que las ratas del grupo M-HP en la quinta sesión mostraron una respuesta de hiperalgesia ante las señales de la administración de la droga aun cuando no fue seguida por sus efectos.

Otra investigación que apoya y extiende la importancia de las respuestas compensatorias es la de Siegel (1977) donde encontró que algunas respuestas presentes de esta forma son opuestas en dirección a los efectos de las drogas, y las propuso como el mecanismo responsable de la tolerancia farmacológica. Esto es, si los organismos manifiestan RC opuestas o compensatorias a los efectos de las drogas cuando están presentes las señales que predicen la ocurrencia de la droga pero sin la presencia de ésta, entonces se esperaría que cuando la droga este presente en compañía de las señales predroga usuales, los efectos de las drogas se atenuarían por las RCs compensatorias.

Conforme la asociación EC-EI es fortalecida por las asociaciones repetidas, los efectos sistémicos de la droga, llegan a ser menores. Así, la tolerancia farmacológica observada representa la suma algebraica de los efectos agonistas de la droga con la RC compensatoria.

Otros resultados de las investigaciones de Siegel (1984) evidencian la importancia de las señales predroga en la tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina. Los diseños de los experimentos difieren en demostrar la especificidad ambiental de la tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina, pero la mayoría utiliza dos grupos de ratas, donde ambos reciben la droga durante varios ensayos para el desarrollo de la tolerancia, durante la fase de ésta en el experimento. La tolerancia a los efectos analgésicos de la droga se realizó en la prueba de especificidad ambiental. Para uno de los dos grupos, la prueba se realizó en presencia de las señales que estuvieron presentes ante la administración de la droga durante la fase de desarrollo de tolerancia. Para el segundo grupo, la prueba de tolerancia se realizó ante señales diferentes de las asociadas a la presencia de la droga. Los resultados demostraron que la tolerancia fue mayor cuando la droga se administró en presencia de las señales previamente asociadas a ésta, que cuando la droga fue administrada en un contexto diferente asociado con la droga.

Resumiendo, Siegel en sus investigaciones demostró por un lado, que la tolerancia no sólo depende de la administración repetida de la droga como lo postulan las teorías fisiológicas, y por otro lado, la importancia del contexto en la

modulación de la tolerancia: La tolerancia es mayor sólo cuando la droga es administrada en presencia de las señales asociadas con la presencia de la droga y no ante la ausencia de éstas.



#### IV. EL MODELO DE CONDICIONAMIENTO DE LA TOLERANCIA

Como se ha mencionado los resultados experimentales, usando diferentes drogas y preparaciones experimentales, indican que la tolerancia es más pronunciada cuando la droga es administrada en el mismo contexto de la administración de esta (señales que acompañan a la administración de la droga), que si ésta es administrada en un contexto diferente al asociado con la droga. Esta es una característica general del desarrollo de la tolerancia que ha sido observada en el modelo de condicionamiento que incorpora los principios de aprendizaje.

Algunos investigadores como Hinson & Siegel (1982), Siegel (1989) y Robbins & Ehrman (1992) han observado una semejanza entre la tolerancia y el aprendizaje. Ambos procesos muestran un mayor efecto cuando hay una asociación de estímulos, los cuales pueden ser interrumpidos por choques electroconvulsivos y estimulación frontal cortical, son retardados por inhibidores de la síntesis de proteínas, y son facilitados por antagonistas de aquellos inhibidores. Aunque hay procesos en los cuales el aprendizaje podría contribuir a la tolerancia, un modelo articulado de tolerancia que enfatiza la contribución del aprendizaje, está basado en principios de condicionamiento pavloviano.

##### 4.1 El Condicionamiento Pavloviano.

Los organismos no solo responden reflejamente al estímulo, sino también a la anticipación del estímulo.

En el condicionamiento pavloviano, se arregla una contingencia entre dos estímulos, de tal forma que un estímulo predice confiablemente la ocurrencia del segundo estímulo. Esto es, uno de los dos estímulos apareados es llamado estímulo incondicionado (EI), este estímulo, es seleccionado porque produce actividades relevantes confiables, antes de algún apareamiento. La respuesta provocada por el EI es llamada respuesta incondicionada (RI). El estímulo que señala la presentación del EI es neutral (este elicitaba poca actividad antes de aparearlo con el EI) y es llamado estímulo condicionado (EC). El estímulo condicionado, es capaz de provocar nuevas respuestas como función del apareamiento con el estímulo incondicionado.

Como se sabe, en la investigación de condicionamiento de Pavlov, el EC fue un estímulo exteroceptivo manipulado confiablemente (campana, luz, etc.), y el EI fue comida o ácido diluido (ambos provocan una respuesta incondicionada de salivación). Después, de un número de apareamientos EC-EI, se observó que el sujeto no solo salivaba en respuesta al EI, sino también en anticipación al EI (en respuesta al EC). Se dice entonces que el sujeto muestra una respuesta condicionada (RC).

#### 4.2 Drogas como Estímulo Incondicionado.

Las drogas constituyen una clase de EI de interés particular. Después de algún número de administraciones de droga apareada con un EC, la respuesta condicionada farmacológica se puede observar en respuesta al EC. En los primeros estudios se apareó un tono con la administración de apomorfina, ésta

induce inquietud, salivación, y disposición al vómito; después de varios apareamientos tono-apomorfina, el tono por sí sólo fue suficiente para producir los síntomas de la droga, en menor grado (Pavlov, 1927). Asimismo, Pavlov también reporta que aún si el estímulo condicionado no es explícito (tal como una señal auditiva), las señales predroga como el abrir la caja que contiene la jeringa hipodérmica, el abrir de puerta, etc., podrían funcionar como EC. En el experimento de Krylov (citado por Pavlov, 1927) un perro fue inyectado varias veces con morfina, cada inyección provocaba un número de respuestas incluyendo salivación. Después de 5 o 6 inyecciones, se observó que los sucesos preliminares a la inyección provocaban algunas respuestas, incluyendo la salivación.

#### 4.3 La Respuesta Farmacológica Condicionada

La mayoría de las investigaciones sobre condicionamiento farmacológico han sido influenciadas por la teoría de Pavlov de la formación de la RC. De acuerdo a esta teoría, la RC es una réplica de la RI, y los trabajos de condicionamiento de drogas han demostrado que la RC minimiza el efecto de la droga (Siegel, 1985). En contraste, en 1973 Subkov & Zilov reportaron que los perros con historia de administración de adrenalina (cada inyección inducía una respuesta de taquicardia), mostraban una respuesta condicionada de bradicardia. Otras investigaciones muestran otros ejemplos de la respuesta condicionada compensatoria en animales. Por ejemplo, en adición al efecto de bradicardia, la adrenalina también decreta la secreción gástrica e induce hiperglicemia. Las

ratas con administración de adrenalina muestran un incremento en la secreción gástrica (Guha, y cols. , 1974) e hipoglicemia (Russek & Piña, 1962). En algunas drogas, la RC es una compensación anticipatoria de algunos efectos de la droga; las señales ambientales asociadas a la droga provocan respuestas que son opuestas al efecto de la droga. Por ejemplo, el sujeto con historia de administración de morfina (analgésico) frecuentemente muestra una RC de hiperalgesia (Krank y cols. , 1981; Siegel y cols., 1987). También se han reportado respuestas condicionadas compensatorias con respecto a la respuesta térmica (Siegel, 1978), locomotora (Mucha y cols. , 1981; Paleta & Wagner, 1986), y sedación de los efectos de la morfina (Hinson & Siegel, 1983). Se ha obtenido también una RC opuesta al efecto de la droga con algunas drogas como atropina, amfetamina (Obal, 1966), cloruro de litio (Domjan & Gilla, 1977), haloperidol (King y cols. 1978), etanol (Le y cols. ,1979) y cafeína (Rozin y cols., 1984).

#### 4.4 Determinación de la Topografía de la Respuesta Farmacológica Condicionada.

Aunque se han reportado respuestas condicionadas compensatorias que minimizan los efectos de la droga, las condiciones que favorecen la manifestación de las dos formas de RC no son aún del todo claras. Un análisis importante de la respuesta farmacológica condicionada fue hecho por Obal y cols., (1976). Ellos sugieren que la vía de administración y sitio de acción de la droga son importantes para determinar la forma de la RC. En terminología de Obal, una droga podría tener efectos centrales o periféricos: "En el caso de un estímulo con efectos centrales, la respuesta condicionada es una reacción idéntica al efecto del

estimulo. Por el otro lado, en el caso de un estímulo con efectos periféricos, la respuesta condicionada es un cambio en dirección opuesta al efecto del estímulo" (Obal, 1976, pp, 249-250, citado en Siegel, 1989).

Por otro lado, Eikelboom & Stuart (1982) sugieren que lo planteado por Obal es una confusión referente a la identificación de los estímulos incondicionados y respuestas Incondicionadas. Tal confusión surge porque los efectos observados de las drogas, en contraste a los efectos observados de un estímulo aplicado periféricamente, podrían ocurrir sin la participación del sistema nervioso central (SNC).

En una preparación típica de condicionamiento pavloviano (no farmacológica), el estímulo incondicionado activa una vía aferente; esto es, el El estimula los receptores que inician la actividad en el sistema nervioso central. Estos efectos de la actividad del SNC constituyen la RI. En tal situación de condicionamiento, la RC usualmente minimiza la RI. Eikelboom & Stewart (1982) sugieren que para aquellas drogas cuyos efectos son mediados de manera similar (por ejemplo drogas con un sitio de acción eferente), la RC similarmente minimizara la RI.

Se habla de que las actividades del cerebro provocadas por el El que van asociadas con el EC podrían ser iniciadas por vía directa de la estimulación aferente, o bien por estimulación de la vía eferente empleando mecanismos de retroalimentación para contrarrestar el efecto de droga. En ambos casos, de acuerdo a Eikelboom & Stewart (1982), la RC minimizará la RI. En el caso del

condicionamiento farmacológico, la RC estará en la misma dirección al efecto de la droga si la droga tiene una vía de acción aferente, y contrariamente la RC se manifestará en dirección opuesta al efecto de la droga si ésta tiene un sitio de acción eferente. En el caso de aquellas drogas con efectos múltiples, los componentes de la RC podrían ser esperados ya sea para minimizar o compensar el efecto de la droga, dependiendo del mecanismo por el cual resulta el efecto (Siegel, 1989).

#### 4.5 Condicionamiento Pavloviano y Tolerancia a la Droga

No obstante que, los mecanismos por los cuales las RCs farmacológicas son frecuentemente opuestas al efecto de la droga, estos podrían ser considerados como característicos de los procedimientos normales de la administración de la droga. En los casos donde la misma droga es administrada repetidamente, con un estímulo ambiental discreto señalando cada administración de la droga, la respuesta compensatoria al efecto de la droga funcionaría cada vez mas atenuando el efecto de la droga. Un decremento en la respuesta a una droga sobre el curso de administraciones sucesivas, define a la tolerancia. Así, es probable que el condicionamiento farmacológico contribuya a la tolerancia.

En conclusión, las respuestas condicionadas que median la tolerancia van en la misma dirección a la respuesta compensatoria provocada por la droga; esto es, las respuestas son compensatorias al efecto de esta, tales respuestas median el desarrollo de la tolerancia por la interacción con el efecto de la droga.

## V. EVIDENCIA DEL MODELO DE CONDICIONAMIENTO PAVLOVIANO DE TOLERANCIA AL ETANOL.

Una gran evidencia apoya la contribución del modelo de tolerancia condicionada en la evaluación de los procedimientos que han sido usado para entender la tolerancia a una variedad de drogas, incluyendo opiáceos (Siegel, 1983) benzodiazepinas (Siegel, 1989) y sobre todo para comprender la tolerancia al etanol.

### 5.1 Importancia de las Señales Predroga en el Desarrollo de Tolerancia

La propuesta de Siegel (1975) de que la tolerancia farmacológica a algunos efectos de la morfina resulta parcialmente de mecanismos de aprendizaje pavloviano, se fortalece con los experimentos llevados a cabo sobre las manipulaciones ambientales que modifican la adquisición de la tolerancia.

Una evidencia importante de la generalidad del modelo de Siegel es su aplicación a drogas no opiáceas. Le, Poulos & Capell (1979) realizaron una investigación para evaluar la contribución del aprendizaje asociativo en la tolerancia a los efectos hipotérmicos del alcohol. En uno de los experimentos, nueve ratas fueron sometidas a nueve inyecciones intraperitoneales de 2.5 g/kg de alcohol (12.5% v/v en salina isotónica). Las inyecciones fueron administradas cada tercer día en un ambiente distinto al de donde habitaban regularmente. Después de cada una de las inyecciones se midió la temperatura rectal a los 45,

60 y 75 minutos. En los días en que no se administraba alcohol, las ratas permanecían en su caja-hogar donde cada rata era inyectada con solución salina sin medir su temperatura. Después de esta fase, todos los sujetos fueron sometidos al procedimiento de administración de alcohol y medición de la temperatura en su caja-hogar. Después de un día, nuevamente todas las ratas fueron inyectadas con alcohol pero ahora en el ambiente diferente. Los resultados mostraron, que la tolerancia fue desarrollada y mantenida en un medio ambiente que fue repetidamente apareado con los efectos sistémicos del alcohol, pero que la tolerancia disminuyó en el ambiente que no fue asociado con la administración de alcohol, implicando con esto que un mecanismo de aprendizaje puede mediar la tolerancia no solo a drogas como la morfina, sino también a drogas como el alcohol.

Crowell, Hinson & Siegel (1981) replicaron y extendieron los hallazgos de la tolerancia aprendida al alcohol reportados por Le y cols. (1979), donde dos grupos de ratas recibieron alternadamente inyecciones de etanol y de salina, hasta administrarse un total de 20 inyecciones de cada sustancia en un programa alternado, una cada día. A un grupo de ratas se les administró salina en el cuarto donde regularmente habitaban y el etanol fue administrado en un cuarto especial con iluminación tenue y en presencia de ruido blanco. Para el otro grupo la administración de las dos sustancias se invirtió. Posteriormente, todos los sujetos de los grupos recibieron una sesión de prueba de tolerancia, en la cual se administró alcohol en el cuarto especial. Después, los dos grupos fueron



expuestos a las condiciones especiales de la fase de adquisición de tolerancia y recibieron cuatro inyecciones de etanol y cuatro de salina. Después de esto, los dos grupos recibieron una segunda sesión de prueba en la cual la solución salina se administró en el cuarto especial. Durante el desarrollo del experimento se determinó la temperatura rectal, 15 minutos antes y 15, 30, 45, 60, 75, 105 y 120 minutos después de las inyecciones. Los resultados fueron, la manifestación de tolerancia a los efectos hipotérmicos del etanol en la fase de adquisición de ambos grupos. En la primera sesión de prueba se observó que los sujetos inyectados con etanol en el cuarto especial donde regularmente se les había administrado la droga, mostraron mayor tolerancia en comparación con el grupo al que se le administró etanol en el cuarto habitación durante la fase de adquisición. En la segunda sesión de prueba, cuando se administró salina en el cuarto especial, las ratas que habían sido inyectadas con etanol en ese cuarto, exhibieron una respuesta hipertérmica. Esto es, una respuesta condicionada contraria a los efectos sistémicos del etanol. Resultados semejantes fueron reportados por Mansfield & Cunningham (1980), por lo que se puede suponer que un mecanismo asociativo pavloviano también puede mediar la tolerancia hacia los efectos hipotérmicos del alcohol.

Asimismo, se ha reportado que este mecanismo asociativo media la tolerancia a los efectos sedantes del pentobarbital (Hinson, Poulos & Cappell, 1982), anoréxicos de la anfetamina (Poulos, Wilkonson & Cappell, 1981), adípsicos de la escopolamina (Poulos & Hinson, (1984) y los efectos letales de la heroína (Siegel, Hinson, Krank & Mc Cully, 1982).

Otra evidencia es la reportada por Melchior & Tabakoff (1981) concerniente a la tolerancia al efecto letal del etanol. En un grupo experimental los ratones fueron inyectados durante cuatro días con una dosis intraperitoneal de 3.5 g/kg de etanol. A un grupo control que se le aplicó solución salina. En el quinto día, varios subgrupos fueron inyectados con etanol en dosis de 4.5 a 7.0 g/kg en el mismo ambiente que estaba asociado con las administraciones, o en un ambiente diferente. Los resultados demostraron que los sujetos del grupo experimental fueron más tolerantes al efecto letal de la droga, que los sujetos del grupo control que no contaban con experiencia previa con etanol.

Una investigación realizada con humanos fue llevada a cabo por Shapiro & Nathan (1986), quienes sugieren que las señales ambientales modulan la tolerancia al efecto del etanol en el deterioro de la ejecución cognitiva, usando un diseño de control discriminativo de tolerancia. Dos grupos consumieron una bebida durante 10 días consecutivos durante la fase de desarrollo de tolerancia. En días alternados las bebidas contenían alcohol, esto se hizo para tratar de eliminar el sabor como señal en el contenido alcohólico de la bebida. Las bebidas de alcohol y sin alcohol fueron consumidas en diferentes ambientes. Durante la fase de prueba de tolerancia del experimento, un grupo consumió nuevamente la bebida que contenía alcohol en el ambiente previamente asociado con esta bebida (prueba-igual), y el otro grupo consumió la bebida que contenía alcohol en el ambiente previamente asociado con la bebida libre de alcohol (prueba-diferente). Una variable dependiente en este experimento, fue la ejecución de una

tarea simultánea de vigilancia y señales. Los resultados mostraron, que los sujetos del grupo prueba-igual mostraron mayor tolerancia al deterioro de la tarea de vigilancia y señales por el efecto del alcohol, que los sujetos de prueba-diferente. Los sujetos de prueba-diferente, mostraron un nivel comparable al nivel del grupo control mostrado a la primera vez que los sujetos consumieron bebida alcohólica. Otros hallazgos, sugieren que las señales ambientales afectan la manifestación de tolerancia a las tareas cognitivas y perceptuales en humanos (Vogel -Sprott, 1984).

## 5.2 Respuesta Compensatoria Condicionada al Etanol

La tolerancia al etanol se debe en parte a que las señales ambientales que fueron apareadas con la droga, provocan respuestas compensatorias al efecto del etanol. Estas señales podrían facilitar la observación directa de la respuesta compensatoria, si se administra un placebo en lugar de la droga en el contexto de las señales asociadas al etanol. Esta predicción de un análisis de condicionamiento de tolerancia ha sido confirmada con respecto a la tolerancia térmica, donde demuestran la especificidad ambiental de tolerancia al efecto de hipotermia del etanol en ratas y ratones que confirman la contribución del condicionamiento compensatorio a la especificidad ambiental (Crowel y cols. , 1981; Le y cols., 1979; Melchior, 1981). En estos estudios, los animales con una historia de administración de etanol (y tolerantes al efecto hipotérmico a la droga), les fue administrada una sustancia inerte en el contexto de señales ambientales que habían estado o no presentes en el momento de la administración del etanol.

En todos los casos, los sujetos mostraron una respuesta condicionada de hipertermia compensatoria al etanol solo cuando recibieron la sustancia inerte en conjunto con las señales del etanol.

En un experimento en humanos, se encontró evidencia de que sujetos con historia de consumo de alcohol muestran una respuesta compensatoria a esta droga, cuando se les presentan las señales apareadas al etanol. Este estudio dio evidencia de tolerancia a las señales específicas del contexto en una tarea de atención durante el efecto del alcohol, cuando los sujetos fueron probados con bebidas sin alcohol en presencia de las señales que habían sido apareadas con la bebida que contenía alcohol, o en otro caso bebida sin alcohol. La ejecución de la tarea de vigilancia y señales fue mayor, cuando la bebida sin alcohol fue consumida en presencia de las señales asociadas al alcohol, que cuando esta fue consumida en presencia de señales asociadas a la bebida sin alcohol (Shapiro & Nathan, 1986).

Otra evidencia de la respuesta compensatoria con humanos es la reportada por Newlin (1986), en su experimento dos grupos de hombres bebedores sociales consumieron una bebida en un medio ambiente distintivo durante tres días consecutivos, registrándose algunas medidas de respuestas autónomas. Para un grupo (grupo alcohol), la bebida fue una mezcla de agua quina y alcohol en los dos primeros días, en el tercer día placebo y agua quina. Para el segundo grupo (grupo control), la bebida consistió de agua destilada durante los tres días. En la sesión final, los sujetos del grupo alcohol mostraron cambios opuestos en el pulso y temperatura de los dedos a los efectos inducidos por el alcohol.

En resumen, el hallazgo general de los estudios con algunas drogas, dosis, especies y variación en el procedimiento demostraron que la tolerancia es más pronunciada cuando la droga es administrada en el contexto usual de las señales pre-droga, que cuando ésta es administrada en un contexto diferente. Lo que marca la importancia del estímulo ambiental presente en el momento de la administración de la droga.

## VI EL APRENDIZAJE COMO FACTOR QUE MODIFICA LA PRESENCIA DE LA TOLERANCIA FARMACOLÓGICA.

El análisis asociativo puede ser confrontado con otras interpretaciones de tolerancia, en muchas de ellas se enfatiza la contribución de factores neuroquímicos y fisiológicos en el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia. Sin embargo el resultado de algunas investigaciones indican que una gran variedad de manipulaciones no farmacológicas, que implican el manejo de las señales ambientales que predicen los efectos de las drogas, afectan la tolerancia de una manera esperada por el modelo de condicionamiento, pero no por formulaciones neuroquímicas y fisiológicas. Por lo cual, se presenta evidencia de manipulaciones no farmacológicas y su efecto modulador sobre la adquisición y mantenimiento de la tolerancia.

### 6.1 Reforzamiento Parcial de la Tolerancia

Se ha reportado que si el EC se presenta algunas veces sólo en forma intermitente entre las presentaciones de apareamiento del EC y el EI, la adquisición de la RC es atenuada, a este procedimiento se le llama reforzamiento parcial. El efecto de este procedimiento es un retardo en la adquisición de una RC (véase Mackintosh, 1974).

La implicación del reforzamiento para la teoría del condicionamiento de tolerancia es clara. La adquisición de la tolerancia puede ser lenta si a un grupo, solo algunas de las veces se le presentan las señales que fueron asociadas durante la administración de la droga y son seguidas por la presencia de ésta

(grupo de reforzamiento parcial); a diferencia de un grupo que nunca ha sido expuesto a señales ambientales que señalen la droga sin recibir ésta (grupo de reforzamiento continuo); aún cuando ambos grupos sean iguales con respecto a todos los parámetros farmacológicos. Tales hallazgos han sido reportados con respecto a la tolerancia de los efectos severos de la morfina ( Krank, 1984; Siegel 1978).

En la investigación sobre el efecto de la morfina Siegel (1978), indujo tolerancia al efecto hipotérmico de la morfina en dos grupos de ratas al administrar 10 inyecciones de 5.0 mg/kg de sulfato de morfina en un cuarto con ruido blanco como señal ambiental. Los sujetos permanecieron en el cuarto durante 4 horas y se les tomó la temperatura rectal cada 20 minutos. En 10 sesiones se les administró morfina por un período de 40 días, con un intervalo entre sesiones de 2 a 5 días, los grupos difirieron sólo en el tratamiento a que fueron sometidos durante este intervalo. El primer grupo fue reforzado parcialmente, es decir, sólo el 25% de las presentaciones de las señales ambientales fueron acompañadas por los efectos de la morfina; en los días entre sesiones de morfina, a éste grupo se les trató de manera similar a las sesiones de morfina, sólo que en lugar de ésta se les administró un volumen equivalente de solución salina. El segundo grupo que fue de reforzamiento continuo, permaneció en su caja hogar en el bioterio sin ninguna manipulación durante el intervalo entre administraciones de la morfina. Los resultados mostraron que la magnitud de la hipertermia inducida por la morfina decremento con las administraciones sucesivas, pero el desarrollo de tolerancia fue más lento en el grupo reforzado parcialmente. Lo que indica el efecto de la intermitencia del reforzamiento en el

desarrollo de la tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina.

En otro estudio realizado por Krank (1984) también se evaluó el efecto del reforzamiento parcial en el desarrollo de la tolerancia al efecto analgésico y de reducción de peso. Dos grupos de ratas recibieron 27 inyecciones de morfina (40.0 mg/kg) en un periodo de 108 días, las ratas del primer grupo fueron transportadas de su cuarto-hogar colonia a un cuarto distintivo (EC) antes de cada inyección de morfina (grupo morfina-reforzamiento continuo, MOR-RFC). En los días que no fueron transportadas al cuarto distintivo para ser inyectadas con morfina permanecieron en su caja-hogar del cuarto colonia y fueron inyectas con salina.

Las ratas del grupo 2 fueron inyectas con morfina en el cuarto distintivo al igual que las ratas del grupo MOR-RFC que recibieron inyecciones de morfina en cuarto distintivo. Sin embargo, las ratas del segundo grupo también fueron transportadas al cuarto distintivo entre los días de intervención de inyecciones de morfina. En estos días de intervención, los sujetos de este grupo fueron inyectados con salina (grupo morfina-reforzamiento parcial, MOR-RFP). Esto es, las señales del cuarto distintivo fueron siempre apareadas con morfina para las ratas del grupo MOR-RFC, pero para el grupo MOR-RFP solo fueron apareadas con morfina el 25% de las veces. Sin embargo, ambos grupos tuvieron la misma historia farmacológica, es decir, los sujetos fueron inyectados con la misma dosis de morfina, en igual frecuencia, y los mismos intervalos. Si la tolerancia, es mediada en parte, por una asociación entre las señales predroga y la droga,



podría esperarse que la adquisición de ésta asociación, y la adquisición de tolerancia, puede ser más lenta en el grupo MOR-RFP que en el grupo MOR-RFC (como los resultados del experimento de Siegel, 1978), donde la hipertermia decreció con la administración sucesiva de la droga, y el desarrollo de tolerancia fue más lenta en el grupo de administraciones parciales de la droga.

Dos grupos adicionales fueron incluidos en el diseño experimental de Krank, Hinson & Siegel (1984). Un grupo recibió un programa de reforzamiento continuo RFC, y el otro reforzamiento parcial RFP de apareamientos de inyecciones en el cuarto distintivo, donde la sustancia inyectada fue siempre salina (grupos SAL-RFC y SAL-RFP). En las sesiones 18 y 27 de morfina de los grupos MOR-RFC y MOR-RFP, se evaluó el nivel de analgesia de todas las ratas (prueba de analgesia 1 y 2, respectivamente), en esta prueba de analgesia, los sujetos recibieron sus inyecciones usuales ( las ratas de los grupos morfina fueron inyectadas con morfina, y las ratas de los grupos salina fueron inyectadas con salina), la analgesia fue determinada con la técnica de "plato caliente". En los intervalos post-inyección de 30, 60 y 105 minutos, se registró la latencia de lamer la pata cuando se colocó a cada rata en la superficie del plato a 54 grados. Se registraron los pesos tomando la media de los pesos de los animales en los diferentes grupos en la sesión de prueba de analgesia. Los resultados mostraron en primer lugar, que el desarrollo de tolerancia al efecto analgésico de la morfina y la latencia de lamer la pata de las ratas, para el grupo MOR-RFC

fue más pronunciada que en el grupos MOR-RFP y los grupos de salina, lo cual refuerza la predicción del análisis de la tolerancia condicionada de que el reforzamiento parcial retarda el desarrollo de la tolerancia.

En segundo lugar se demostró que el programa de reforzamiento afecta la tolerancia a la morfina en la reducción de peso.

## 6.2 Inhibición latente de la tolerancia

La inhibición latente, es un fenómeno en el cual la pre-exposición del estímulo que posteriormente será condicionado retarda el desarrollo de una RC cuando es subsecuentemente apareado al EI (Lubow, 1973). Basado en esto, Siegel (1977) supuso que si un estímulo pre-expuesto antes de ser apareado con el EI retarda la adquisición de la RC, se esperaría un retardo similar en la adquisición de una RC compensatoria a los efectos analgésicos de la morfina. Para evaluar ésta posibilidad, realizó un experimento en el cual antes de la fase de adquisición de tolerancia hacia los efectos analgésicos de 5.0 mg/kg de sulfato de morfina, uno de los grupos de sujetos fue sometido a 18 exposiciones del procedimiento de administración de droga en presencia de señales ambientales, sólo que en lugar de ésta se administró salina. El otro grupo fue sometido solamente a una pre-exposición de las señales ambientales seguidas por la administración de solución salina. Los resultados que se obtuvieron señalaron que el grupo de 18 pre-exposiciones a las señales ambientales se hizo tolerante más lentamente que el grupo de una pre-exposición.

En un estudio posterior, Tiffany & Baker (1981) extendieron la demostración de los efectos de la pre-exposición del EC sobre la adquisición de la tolerancia hacia los efectos analgésicos de la morfina, utilizando una prueba de salto ante un choque eléctrico. Estas dos demostraciones señalan que el control ejercido por la señales ambientales sobre el desarrollo de tolerancia hacia los efectos analgésicos de la morfina es retardado, si antes los sujetos son expuestos a una serie de inyecciones placebo ante las señales que posteriormente se relacionaran con las administraciones de la morfina. Otro estudio, realizado por Dyck, Greenberg & Osachuck (1986) demostró la inhibición latente en su estudio de tolerancia a la respuesta inmune inducida por la droga. Dos grupos de ratones recibieron cuatro inyecciones del inmunoestimulador polinucleotido sintético, poly I:C, en un ambiente distintivo. Estas cuatro inyecciones constituyeron la fase de condicionamiento del experimento. Los ratones de grupo 1 (grupo tolerante) nunca experimentaron el ambiente distintivo antes de la fase de condicionamiento. Los ratones de otro grupo (grupo pre-exposición-EC) fueron expuestos a 6 exposiciones al ambiente distintivo, cada exposición fue acompañada de inyecciones de solución salina fisiológica en lugar de la droga inmunoestimuladora. El análisis de la muerte natural de la actividad celular indicó que los sujetos del grupo tolerante mostraron tolerancia al efecto de la droga, pero esta tolerancia fue atenuada en el grupo pre-exposición al EC. Estos resultados pueden ser vistos como una extensión de los trabajos de tolerancia al etanol y a la morfina.

### 6.3 Extinción de tolerancia

Si después de un número de apareamientos suficientes del EC-EI para la adquisición de la RC, el EC se presenta sin el EI se observará una disminución en la fuerza de la RC. El fenómeno es llamado "extinción". Si la tolerancia a la droga se atribuye en parte al condicionamiento, entonces la tolerancia podría ser extinguida. En otras palabras, podría esperarse que las sesiones con placebo podrían atenuar el establecimiento de tolerancia. Por lo cual, Siegel (1975) realizó un experimento: sometió a dos grupos de ratas a seis sesiones de evaluación de analgesia a la morfina. El intervalo entre sesiones fue de dos horas en todas las sesiones excepto entre las sesiones 3 y 4, el cual fue de nueve días. Los grupos difirieron en el tratamiento durante estos días. Un grupo no recibió ningún tratamiento de administración de la droga, al otro grupo se le trató de manera similar que a las sesiones de condicionamiento, excepto que se le administró una solución salina en lugar de la morfina.

Los resultados mostraron, una respuesta de tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina en las primeras tres sesiones para los dos grupos, en la cuarta sesión que se llevó a cabo 9 días después hubo diferencias, el grupo que fue confrontado con las señales pre-droga sin que fueran seguidos por los efectos sistémicos de la droga, no se observa tolerancia; el grupo que no recibió ningún tratamiento durante los 9 días, no mostró ningún cambio en la sesión cuatro con respecto a la sesión tres, esto es, mostró una respuesta de tolerancia al efecto analgésico.

El mismo Siegel en 1977, confirmó y extendió los resultados anteriores utilizando una situación diferente para evaluar el efecto analgésico de la morfina. La analgesia fue evaluada con un analgesiómetro que presiona una de las patas de la rata. El aparato está diseñado para que incremente automáticamente la presión a una tasa constante. Así, la presión aplicada antes que la rata retire su pata, proporciona una medida de la sensibilidad al dolor.

Usando este procedimiento se probaron dos grupos de ratas después de recibir dosis equivalentes de morfina durante 12 sesiones. Durante cada sesión, los sujetos fueron transportados en sus cajas-hogar desde el bioterio a un cuarto diferente con un ruido blanco, donde los sujetos fueron inyectados intraperitonealmente (ip) con 5.0 mg/kg de sulfato de morfina, y media hora después se probó el nivel de analgesia, todas las sesiones fueron iguales a excepción de un intervalo entre las sesiones 6 y 7 que fue de 12 días. Los dos grupos difirieron solo durante esos 12 días respecto a su tratamiento. Los sujetos morfina-ruido-morfina (M-R-M) fueron dejados en su caja -hogar sin ningún tratamiento. Los sujetos morfina-placebo-morfina (M-P-M) recibieron diario salina en vez de morfina. Los resultados mostraron que ambos grupos no difirieron durante las primeras 6 sesiones de morfina, ambos manifestaron tolerancia hacia el efecto analgésico. Durante la segunda serie de sesiones de morfina el grupo M-P-M mostró mayor analgesia y el grupo M-R-M o control continuó mostrando respuestas de retirada con latencias cortas.

Los experimentos anteriores, demuestran que la tolerancia puede decrementar por manipulaciones ambientales lo cual es consistente con un análisis de condicionamiento de la tolerancia.

Siegel, Hinson & Krank (1979) evaluaron la extinción de la tolerancia farmacológica en la muerte por dosis letales de morfina. El diseño consistió de tres grupos, dos de los cuales fueron sometidos a 6 administraciones de dosis crecientes de morfina (5, 10, 20, 40, 75, y 150 mg/kg) en presencia de un ruido blanco de 60 db. Al tercer grupo que fue el control se le administraron volúmenes equivalentes de salina, después los tres grupos fueron sometidos a diferentes tratamientos durante 20 días. Al grupo uno no se aplicó ninguna manipulación y permanecieron en su caja-hogar en el bioterio. El segundo grupo fue manipulado con sesiones de extinción, en las cuales se le administró solución salina en presencia del ruido blanco. El tercer grupo siguió con solución salina. Al final, se aplicó una sesión de prueba donde se evaluó la letalidad de una dosis de 300 mg/kg de morfina en los tres grupos en el ambiente donde estaba el ruido blanco. Los resultados mostraron que la dosis aplicada de 300 mg/kg de morfina resulto fatal para la mayoría de las ratas. Esto es, el procedimiento de extinción del segundo grupo no afectó la mortalidad. Pero, los tres grupos mostraron diferente tiempo en su muerte. El grupo con el procedimiento de extinción sobrevivió más tiempo después de la administración de la dosis letal, lo que sugiere que la extinción moduló los efectos letales de la morfina.

Concluyendo, los estudios citados apoyan y dan evidencia del papel de los principios de aprendizaje del modelo de condicionamiento en el decremento,

retardo, mantenimiento y pérdida de la tolerancia por las manipulaciones ambientales presentes en el momento de la administración de la droga.

## VII. CONDICIONAMIENTO PAVLOVIANO Y TOLERANCIA CRUZADA.

Se sabe que las señales que predicen la droga llegan a provocar las RC farmacológica. Como ya se ha mencionado, las respuestas condicionadas son frecuentemente opuestas en dirección al efecto de la droga. Esto tiene implicaciones para la aproximación del condicionamiento a la tolerancia.

La tolerancia ha sido considerada una respuesta de adaptación a una perturbación funcional producida por la administración de una droga, más que por las propiedades físicas o químicas de la droga en si misma (Kalant, LeBlanc & Gibbins, 1971), por tanto la tolerancia a un efecto particular de una droga (hipotermia, sedación, etc.), también produce tolerancia cruzada a otras drogas que tengan el mismo efecto que la primera (Le, Khanna & Kalant, 1987). Si a un organismo se le presenta la señal de la droga para una droga A, pero se le administra una droga B el efecto a la segunda droga será de la interacción de la respuesta condicionada (RC) a la droga A, y la respuesta incondicionada (RI) a la droga B. Sin embargo, si ambas drogas tienen efectos similares, y la RC a la droga A es compensatoria a sus efectos, la respuesta a la droga B será atenuada en presencia de las señales a la droga A, produciéndose de esta forma la tolerancia cruzada. El control del condicionamiento pavloviano en la tolerancia cruzada ha sido demostrado en estudios realizados utilizando etanol o pentobarbital (Cappell, Roach & Poulos, 1981; Melchior & Tobakoff, 1985).

Cuando las drogas A y B tienen efectos diferentes, es posible observar varios resultados de la interacción de la RI y la RC. Como ya se mencionó, si el efecto



de la droga B es opuesto al de la droga A, la respuesta condicionada compensatoria a la droga A, será aumentar el efecto de la droga B por ejemplo: el efecto convulsivo exagerado de la cocaína en ratas en presencia de un barbitúrico asociado con señales específicas. Se ha encontrado que el ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico (GHBA) es un agente efectivo en la farmacoterapia del alcoholismo. En experimentos con animales de laboratorio, se ha reportado que el GHBA reduce el consumo de alcohol y alivia los síntomas de abstinencia de alcohol en alcohólicos y se ha propuesto que éste agente podría ejercer sus efectos en la dependencia al etanol por las acciones minimizadoras del alcohol en el sistema nervioso central (Fadda y cols., 1988; citado en Colombo y cols. 1995). El etanol y el GHBA son similares farmacológicamente, Colombo, Agabio, Lobina, Real, Fodda, & Gessa (1995) demostraron que la administración de etanol (3.5 g/kg) y-GHBA (1.0 g/kg) durante 9 sesiones consecutivas produjo tolerancia medida en una tarea de coordinación motora. El desarrollo de tolerancia fue similar en cuanto a su magnitud pero fue más rápida la tolerancia al etanol. En un segundo experimento que inició el décimo día se evaluó la tolerancia cruzada a los efectos del etanol y el GHBA sobre la disminución de la actividad motora; 1.0 g/kg de GHBA produjo una menor disminución significativa en las ratas tolerantes al etanol que en ratas ingenuas al etanol, así mismo, la administración de 3.5 g/kg de etanol indujo una menor disminución significativa en las ratas tolerantes al GHBA que en las ratas ingenuas al GHBA. Los resultados demuestran que la exposición repetida a las dosis del GHBA produce tolerancia a

sus efectos en disminución motora. También muestran que el tratamiento con etanol o GHBA produce tolerancia cruzada a la sustancia. Esta tolerancia es discutida como el resultado de cambios adaptativos en las estructuras neuronales en términos de vías comunes de neuroadaptación al etanol y al GHBA de administración crónicos.

Como ya se dijo, la tolerancia cruzada a dos drogas, es el fenómeno donde un organismo tiene un decremento en la respuesta a una droga como consecuencia de tratamientos previos con otras drogas. Las teorías de tolerancia celular y tolerancia cruzada, postulan adaptación celular a la estimulación crónica farmacológica de la respuesta de las neuronas a la droga como mecanismo de tolerancia y tolerancia cruzada. Las teorías de condicionamiento han sido propuestas para explicar el desarrollo de tolerancia a algunos de los efectos farmacológicos del etanol (Hinson & Siegel, 1980; Le, Poulos & Cappell, 1979) y algunos efectos conductuales del etanol.

En un estudio realizado por Wenger, McEvoy & Woods (1986) se dio evidencia de que el aprendizaje media el desarrollo de tolerancia cruzada al efecto conductual común de pentobarbital y etanol. A 30 ratas se les entrenó a caminar en una rueda giratoria para evitar choques en las patas durante 3 ensayos diarios por 5 días a la semana. Después los sujetos recibieron una práctica adicional mientras estaban intoxicadas con pentobarbital. Un grupo designado como práctica-intoxicado, pasó por sesiones diarias de 3 ensayos consecutivos 15 min. después de haber recibido una inyección intraperitoneal de pentobarbital en el

cuarto experimental. En el grupo de exposición-pentobarbital los sujetos fueron expuestos a una sesión no estando intoxicados, y 15 min después fueron inyectados a dosis equivalentes de pentobarbital en el cuarto experimental. Posteriormente los sujetos fueron regresados a su caja hogar del cuarto de alojamiento, sin tener práctica en la rueda giratoria, mientras estaban intoxicados. Los sujetos del grupo control fueron inyectados diariamente con salina 15 min antes de la sesión en el aparato, el tratamiento a este grupo fue igual a los otros dos grupos, pero sin el pentobarbital.

Después del periodo de desarrollo de tolerancia al pentobarbital, hubo dos días sin manipulación experimental, y al tercer día se evaluó si había tolerancia cruzada al etanol con una dosis de 28.0 g/kg. Los resultados mostraron que los sujetos que tuvieron práctica en la rueda giratoria bajo los efectos del pentobarbital presentaron tolerancia cruzada al etanol, mientras que los sujetos que no tuvieron la práctica en el aparato no presentaron tolerancia. Por lo tanto, la tolerancia cruzada al etanol podría atribuirse a algún aspecto de los efectos de la práctica conductual bajo los efectos del pentobarbital, y estar mediada por alguna forma de aprendizaje.

En otro estudio sobre tolerancia cruzada realizado por Le, Khanna, Kalant & Grossi (1986), evaluaron la administración de etanol, pentobarbital y clordiazepoxido en la ejecución de ratas en una prueba de evitación, éstas drogas fueron administradas durante tres semanas, y se observó tolerancia a los efectos en la conducta motora durante la prueba. La administración de las tres drogas

resultó en una curva de dosis respuesta inclinada a la derecha. Sin embargo, la tolerancia a la benzodiazepina fue mayor, y se observó un desarrollo simétrico de la tolerancia cruzada entre etanol y pentobarbital. Por otro lado, el tratamiento del clordiazepóxido provocó una tolerancia cruzada al etanol y al pentobarbital, pero solo se observó una tolerancia parcial al clordiazepóxido posterior al tratamiento con etanol o pentobarbital. Los resultados sugieren que al menos parte de la tolerancia de la benzodiazepina depende de cambios en los receptores específicos de la benzodiazepina y es independiente de la tolerancia asociada con cambios no específicos en la membrana celular.

Se ha encontrado que el diazepam, una benzodiazepina que produce efectos sedantes más marcados a dosis de 5.0 mg, y que con dosis de 5.0 a 10.0 mg puede aumentar la frecuencia cardíaca y decrementar la temperatura del organismo (Uriarte, 1987).

Con base en lo anterior, el presente estudio pretende aportar evidencia del papel que desempeña el aprendizaje como mediador en el desarrollo de la tolerancia condicionada y tolerancia cruzada en la respuesta de sedación (pérdida del reflejo de enderezamiento), y cambio en la temperatura. Por lo que en esta investigación se evaluó lo siguiente:

- 1.-Los efectos de la tolerancia al etanol en la respuesta de sedación (pérdida del reflejo de enderezamiento) y disminución de la temperatura corporal.

2.-El efecto de la tolerancia cruzada al diazepam en sedación y disminución de temperatura corporal.

3.-Los efectos de la administración del etanol como estímulo incondicionado (EI) ante la presencia o ausencia de señales ambientales como estímulos condicionados (EC).

4.-Los efectos de la administración del diazepam como (EI) ante la presencia o ausencia de señales ambientales.

## VIII. JUSTIFICACIÓN

La relevancia de este estudio es por un lado, a nivel teórico porque pretende aportar evidencia sobre el papel del condicionamiento en el desarrollo de la tolerancia, contribuyendo a reforzar la importancia del papel del condicionamiento pavloviano en este proceso. Tradicionalmente, el desarrollo de la tolerancia y sus mecanismos se ha estudiado por áreas biomédicas, y se le ha relacionado como un factor causal de la adicción. Se ha señalado que en estos fenómenos, no sólo intervienen procesos farmacológicos como la reducción en la absorción del fármaco, aumento en la velocidad de eliminación, una disminución en el paso a través de las membranas biológicas, sino que su manifestación se ve influida también por factores de aprendizaje. Tales planteamientos se basan en la evidencia de que hay factores ambientales, que ejercen fuertes efectos sobre el desarrollo de la tolerancia que no eran previstos ni explicados por modelos farmacológicos. Los cuales son apoyados por resultados que han demostrado que el nivel máximo de tolerancia solo se observaba si el desarrollo y prueba de la tolerancia se llevaban a cabo en el mismo ambiente. Siegel subrayó por medio de sus estudios, que el efecto del contexto en el desarrollo de la tolerancia se debía a un proceso de condicionamiento pavloviano. Esto se derivó de las investigaciones originales de Pavlov (1927) citado en Siegel (1989), donde se sugiere que las administraciones de una droga constituían un ensayo de condicionamiento; donde los estímulos ambientales, las manipulaciones del animal durante la ejecución, la presencia de estímulos sobresalientes, etc.

presentes en el momento de la administración de la droga, constituían el EC y la droga el EI. El desarrollo de la asociación entre estos dos estímulos se observó presentando las señales pre-droga (EC) sin la droga misma (EI), administrando solución salina.

Por otro lado, a nivel clínico ayudaría a entender los mecanismos de la tolerancia y la comprensión de la farmacodependencia hacia algunas drogas. La comprensión de la relación entre estos fenómenos es de gran utilidad para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento de la farmacodependencia, puesto que un usuario que desea obtener el efecto inicial de la droga, debe de incrementar la dosis de la droga consumida, ya que de no hacerlo, el efecto menor a la dosis fija de la droga puede conducir a los síntomas de retirada y para que desaparezca debe seguir consumiendo la droga. Esto podría ayudar a explicar el efecto que cierta droga (etanol) aplicada en un ambiente particular tiene, y que al cambiar o variar las señales (lugar) y aplicar nuevamente la droga, se observan efectos menores u opuestos a los originales ante las mismas señales. Por lo tanto, se debe considerar que la tolerancia al etanol no es un fenómeno que pueda explicarse en forma simple, ya que al parecer se involucran varios factores, no solamente fisiológicos, sino también factores ambientales, y debido a que las señales ambientales son importantes para entender el desarrollo de la tolerancia, se propone esta investigación sobre tolerancia cruzada entre el etanol y el diazepam para evaluar tales factores.

## MÉTODO GENERAL.

### Sujetos:

Como sujetos (Ss) experimentales se utilizaron 36 ratas macho Wistar experimentalmente ingenuas, de aproximadamente 250 g de peso al inicio del experimento, provenientes del bioterio general de la FESI. Los animales fueron alojados individualmente en cajas de acrílico transparente, con libre acceso a agua y comida durante el experimento.

### Materiales y drogas:

El experimento se llevó a cabo en un cuarto experimental ubicado en el bioterio general cuyas medidas aproximadas fueron de 2 por 3 m, en el que se encontraba un generador de ruido blanco de 85 db elaborado en la FESI y se varió la iluminación (con o sin luz). Como drogas se utilizó etanol absoluto del 95% p/v diluido en solución salina .09% para formar una solución al 15% y diazepam (5.0 mg) marca Roche diluido en un ml de solución salina. La temperatura corporal del animal fue medida con un termómetro rectal estandar en intervalos de 30 min, antes y después de la aplicación de la droga (t0, t30, t60 y t90), registrándose los grados centígrados.



La respuesta de sedación que consiste en la pérdida del reflejo de enderezamiento seguido por un período de inmovilización y en ocasiones acompañado de sueño fue medida a partir de la administración de la droga.

Situación experimental:

El procedimiento se realizó ante dos contextos experimentales, en el cuarto denominado experimental y cuyos cambios constituyen la manipulación del EC con relación al EI de la inyección de droga,

Contexto A: Ruido

Contexto B: Luz.

Diseño: Habitación. Antes del inicio de cada experimento, a todos los sujetos se les dio libre acceso a agua y comida y se les pesó diariamente durante dos semanas.

Fase Experimental. Después del período de habitación, los sujetos fueron divididos en 3 grupos de 12 ratas en los dos experimentos. En ambos experimentos, la sesión experimental comenzó pesando a los sujetos en el cuarto-habitación y enseguida se trasladaron al cuarto. En el cuarto experimental se les administró 7 inyecciones de dosis crecientes de etanol (aumentaron progresivamente cada dos ensayos en días alternados): 1.4, 2.0, 2.4 y la séptima

fue de 3.0 g/kg, ip para la fase de prueba del contexto, en el experimento 1. En el experimento 2 fue un solo ensayo de 0.2 g/kg ip de diazepam para la prueba de tolerancia cruzada. La administración de la droga se hizo en presencia de Ruido (contexto A) y ante Luz (contexto B). Se registró la latencia (periodo entre administración del etanol y el principio de la pérdida del reflejo de enderezamiento) a la respuesta de sedación, y la temperatura, en esta fase se les retiraba la comida y el agua. Al finalizar cada sesión se regresó a los sujetos a su cuarto habitación donde nuevamente tenían acceso libre a agua y comida.

Durante los días en que no se les administró la droga, los sujetos recibieron administraciones de solución salina en dosis equivalentes al etanol y en presencia de los compuestos de estímulos de ambos contextos.

Las señales ambientales (estímulos contextuales) Ruido y Luz se presentaron en el cuarto experimental durante la administración del etanol o solución salina y estuvieron presentes hasta finalizar la sesión experimental.

#### Análisis de datos:

Los resultados de estos experimentos fueron analizados por medio de una ANOVA (F) de dos factores (tratamiento x contexto) para medidas repetidas, para cada respuesta: temperatura y la latencia de pérdida de reflejo de enderezamiento. También un Análisis de Varianza multiple de medias para diferencias entre grupos en la respuesta de temperatura.

## EXPERIMENTO I

Existe evidencia que muestra que la tolerancia farmacológica no es la consecuencia inevitable de las administraciones repetidas de una droga, sino que además su manifestación se ve influida por los mecanismos de aprendizaje que pueden influir en la adquisición y desarrollo de tolerancia hacia las drogas. El modelo que enfatiza la contribución del aprendizaje en el desarrollo del fenómeno de tolerancia es el condicionamiento pavloviano, que la explica como un proceso de condicionamiento (Melchior, 1990; Melchior & Tobakoff (1985). Siegel (1977) demostró que la tolerancia se presenta a su máximo sólo cuando al organismo se le administra la droga en presencia de señales que anteriormente habían estado presentes en el momento de la aplicación de la droga, así las señales contextuales llegan a manifestar una RC compensatoria o antagónica que atenúa los efectos sistémicos de la droga. Por lo que este experimento intenta extender las observaciones de Siegel a una situación donde se evalúa la presencia de una tolerancia condicionada (RC compensatoria), administrando etanol tanto en presencia como en ausencia de señales contextuales que están relacionadas con la administración de la droga en la respuesta de temperatura del sujeto y la respuesta de sedación (perdida del reflejo de enderezamiento seguido por un período de inmovilización y en ocasiones acompañado de sueño), la cual es una respuesta susceptible a presentar tolerancia condicionada a estímulos ambientales.

## Procedimiento

### Fase I. Línea Base

Previamente a la administración de las drogas se midió la temperatura rectal de los Ss para tener una línea base de las temperaturas en condiciones no experimentales. Para cada sujeto esta temperatura se tomó como la de tiempo 0 ( $t_0$ ).

### Fase II. Desarrollo de tolerancia condicionada al etanol.

Los sujetos fueron asignados al azar en tres grupos ( $n=12$ ). Todos los grupos recibieron seis sesiones de tratamiento en cada uno de los dos contextos (A y B).

Grupo1. Etanol/Ruido (ET/R). Este grupo fue sometido a 6 ensayos de apareamientos de etanol con Ruido (contexto A), y a 6 ensayos con salina apareada con Luz (contexto B) en forma alternada, es decir el primer ensayo fue con etanol, el segundo con salina y esto se repitió hasta completar 6 ensayos de cada tratamiento. Entre cada 2 ensayos se dejó un día de descanso, las dosis de etanol aumentaron progresivamente: dos de 1.4, dos de 2.0, dos de 2.4 g/kg de etanol. La temperatura se midió y se registró 30 min antes de la aplicación del etanol y 30, 60, y 90 min después de la aplicación de éste. Asimismo, se registró la latencia de la respuesta de sedación (el tiempo transcurrido entre la administración de etanol y la pérdida del reflejo de enderezamiento).

Grupo II. Etanol/Luz (ET/L).- El procedimiento fue similar al del grupo Etanol/Ruido (ET/R) excepto que los 6 ensayos de etanol se administraron en el contexto B y los 6 ensayos de salina en el contexto A.

Grupo III. Salina.- Este grupo recibió 6 ensayos de salina en cada uno de los dos contextos.

### Fase III. Efectos del contexto en el desarrollo de tolerancia.

Después de un día de descanso, en el día 14 cada grupo fue dividido en dos subgrupos, a la mitad de cada grupo se le administró una inyección de etanol (3.0 g/kg, ip) en el contexto A y a la otra mitad se le administró etanol ante el contexto B. Se registró la respuesta de sedación y temperatura del sujeto bajo el procedimiento ya señalado. Lo anterior fue realizado para demostrar la especificidad de control del contexto: se administró el etanol ante las mismas señales del contexto condicionado a la mitad de cada grupo para evaluar la presencia de tolerancia condicionada, y así observar una respuesta compensatoria administrando etanol. Esperando que los sujetos con historia de condicionamiento contextual apareado con la administración de la droga en la prueba sean más tolerantes que aquellos sujetos probados ante un contexto diferente a de su historia de condicionamiento.

## Resultados y Discusión

En la Figura 1 se muestra los resultados obtenidos de las pruebas de la tolerancia medida a través de cambios en la temperatura); en los sujetos que fueron probados en el contexto A (Ruido) la tolerancia fue significativamente mayor  $F(1, 35) = 50.0$ ,  $p < 0.05$  que la de los que fueron probados en el contexto B (Luz). Asimismo, la tolerancia registrada fue mayor en los sujetos en los que se administró etanol en el contexto A;  $F(1, 32) = 13.08$ ,  $p < 0.05$ , que en los control (en el que se administró solución salina). La tolerancia de los sujetos ante Etanol/Luz fue significativamente mayor  $F(1, 32) = 20.3$ ,  $p < 0.05$ , a la observada en el control.

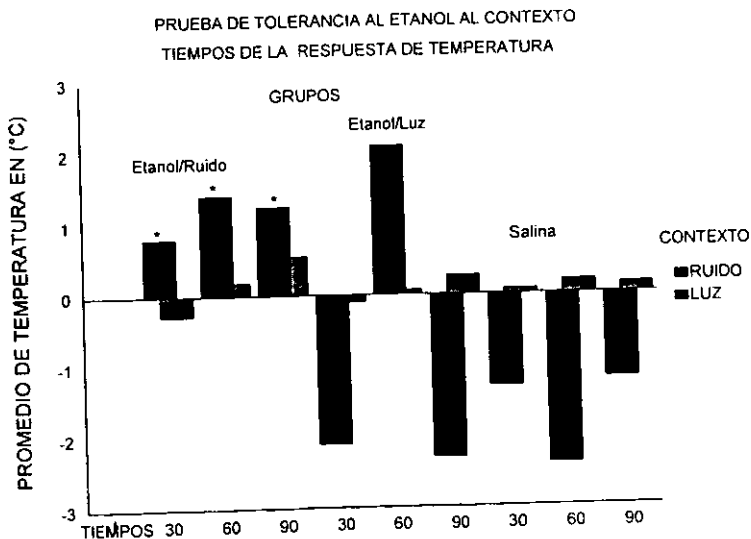


Fig. 1 Representa las diferencias en los cambios de temperaturas del tiempo 0 respecto 30, 60 y 90 en la prueba de tolerancia al etanol a los contextos A y B por grupos. Se observa en el grupo Etanol/Ruido diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) positivas, respecto a los grupos Etanol/Luz y el grupo Salina las cuales son negativas.

En la Figura 2 se muestran los promedios de los cambios en la temperatura con respecto al tiempo  $t_0$  de grupos Etanol/Ruido, Etanol/L y Salina durante la prueba de tolerancia a los dos contextos A (Ruido) y B (Luz). Aunque gráficamente se observa que en el grupo de ET/R se registró un incremento en las temperaturas con respecto al tiempo  $t_0$ , estas diferencias no fueron significativas  $F(3, 20) = 2.1, p > 0.05$ . Asimismo, no se observaron diferencias significativas entre las temperaturas del grupo ET/L  $F(3,20) = 2.4, p > 0.05$  y el grupo de Salina  $F(3,20) = 0.03, p > 0.05$ ) con respecto a la temperatura en  $t_0$ .

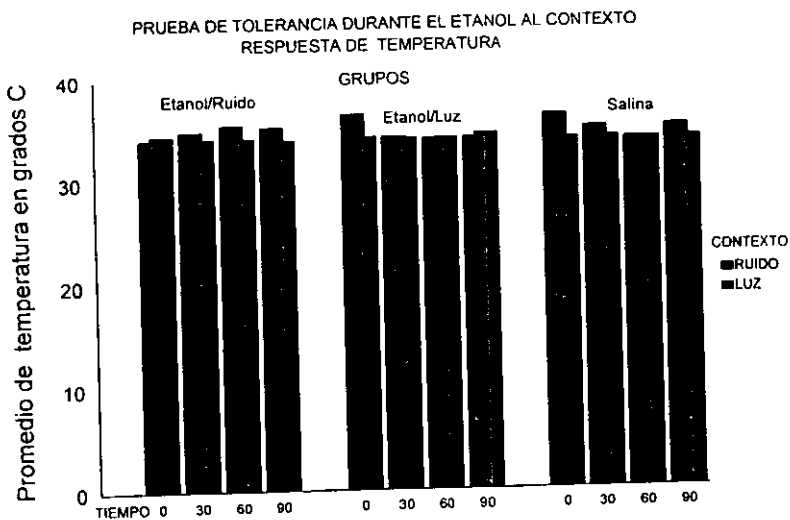


Fig. 2. Representa el promedio de temperatura en los diferentes intervalos de tiempo con respecto al tiempo 0, en la prueba de tolerancia por grupos al etanol ante los dos contextos, no se observan diferencias significativas ( $p > 0.05$ ).

La figura 3 muestra el promedio de temperatura por grupo en la prueba de tolerancia ante los dos contextos condicionados a la droga: el grupo ET/R mostró mayor tolerancia, siendo esta significativa  $F(1,34)=25.7 p < 0.05$  al ser evaluado ante los mismos estímulos contextuales de la administración de la droga, no así

en los sujetos de los grupos ET/L y Salina cuya respuesta de tolerancia no fue significativa  $F(1,32)=3.1$   $p>0.05$ , y se observa un decremento en la temperatura de los sujetos al ser probados ante estímulos contextuales diferentes a los asociados con la administración de la droga y los de salina.

Cuando se compara el desarrollo de la tolerancia entre los grupos ET/R, ET/L y Salina se observa que los sujetos del primer grupo en el contexto A muestran tolerancia condicionada ante los estímulos de su historia de condicionamiento, mientras que los sujetos del segundo y tercer grupo no mostraron respuesta de tolerancia, como se observa en el decremento en sus temperaturas, al ser probados ante estímulos contextuales diferentes (contexto B) de Salina, a los condicionados (Figura 3).

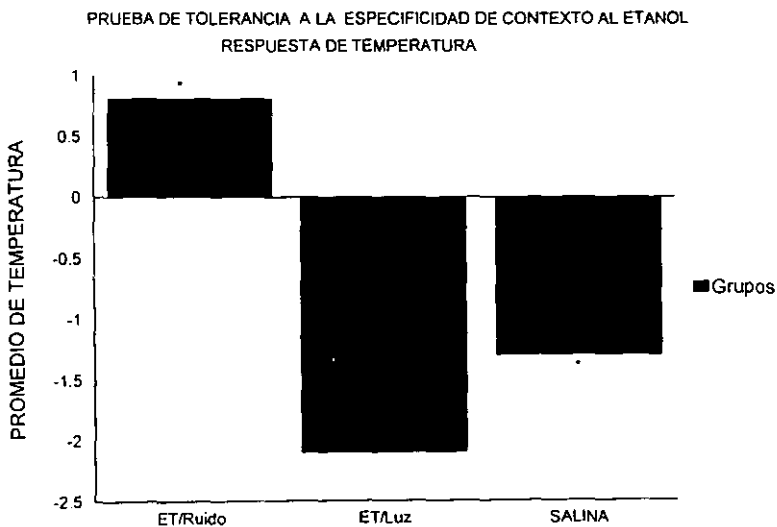


FIG 3. Representa las diferencias promedio de los tiempos de temperatura con respecto a la línea base de los tres grupos en la prueba de señales asociadas al etanol/ruido, etanol/luz y salina. Se observa que el grupo etanol/ruido es significativo ( $p<0.05$ ) su resultado, el cual es positivo, no así en los otros grupos cuyo promedio es negativo en la respuesta de temperatura.



La Figura 4 muestra el promedio en minutos de la latencia de la respuesta de sedación (pérdida del reflejo de enderezamiento) por grupo en la prueba de tolerancia ante los contextos A (Ruido) y B (Luz). La latencia del reflejo fue mayor (en el subgrupo 1 (etanol/ruido) que ante los estímulos de condicionamiento del contexto B (Luz) y salina, ante los cuales se observó una menor tolerancia al ser evaluado ante estímulos diferentes a la de su historia farmacológica condicionada.

Los resultados fueron los siguientes: en el grupo en el que se administró etanol en presencia de ruido se encontró que la latencia fue significativamente mayor  $F(7,40) = 23.36$ ,  $p < 0.05$ , que en el grupo cuyo contexto de historia del desarrollo de la tolerancia fue diferente (Etanol/Luz). Asimismo, la tolerancia en la respuesta de reflejo fue significativamente mayor  $F(1,28) = 22.94$ ,  $p < 0.05$

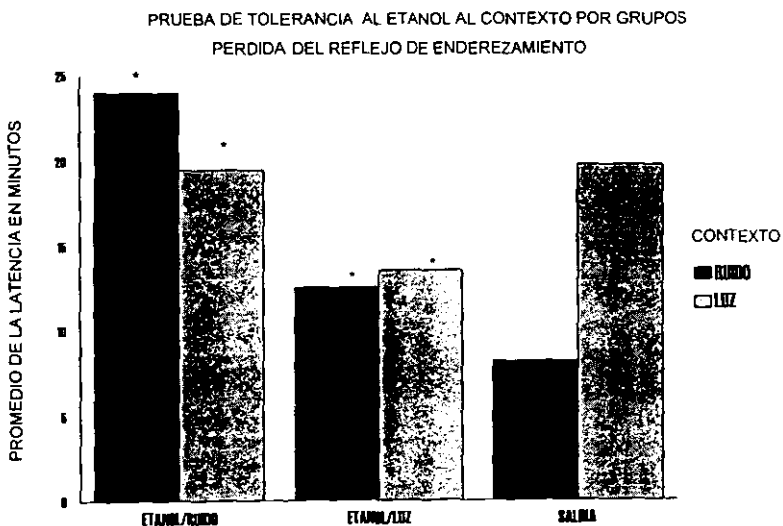


FIG. 4 Representa el promedio de latencia en min en la prueba de tolerancia al etanol en la respuesta de pérdida del reflejo de enderezamiento por grupos ante los dos contextos. Se observa diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en el grupo Etanol/Ruido con respecto a los otros dos grupos ante el contexto que se asocia a la administración del etanol.

respecto al grupo control.

Como se demostró en el Experimento 1, la respuesta de tolerancia es mayor o menor dependiendo ante que estímulos se prueben; por un lado es mayor si los sujetos con la misma historia de condicionamiento contextual son probados ante los mismos estímulos apareados con la administración de la droga, y por otro lado la tolerancia es menor si a los sujetos con una historia de asociación estímulos-droga son probados ante diferentes estímulos, lo que da evidencia de que la RC compensatoria es específica a las señales contextuales que en el pasado han estado asociadas a la administración de la droga. Estos resultados concuerdan y extienden las observaciones del modelo de Siegel (1977 y 1998) sobre que la tolerancia se presenta a su máximo sólo cuando el sujeto se le administra la droga en presencia de los estímulos que en el pasado estuvieron asociados a la droga, y que éstas provocan una RC compensatoria o antagónica que atenúan los efectos incondicionados de la droga. Asimismo, los resultados de este experimento demostraron la contribución del aprendizaje que se observó en un control por parte de los estímulos del contexto en el desarrollo de la tolerancia farmacológica condicionada como lo demostrado por Melchior & Tobakkof (1985), Le y cols. (1989) y Melchior (1990)

## **Experimento 2. Desarrollo de tolerancia cruzada al diazepam.**

El experimento 1 evaluó el control del contexto en la tolerancia al etanol. En tanto el experimento II evaluó el papel del condicionamiento a señales externas en el desarrollo de tolerancia cruzada etanol-diazepam en las respuestas condicionadas de sedación y temperatura. Si a un organismo se le presenta una droga con una señal específica (es decir droga A) pero se le administra otra droga es decir droga B), el efecto que se observa a la droga B es consistente a la interacción entre la RC de la droga A y la RC de la droga B. Y si ambas drogas tienen efectos similares, y la RC a la droga A es compensatoria al efecto de la droga, la respuesta a la droga B es atenuada en presencia de las señales de la droga A., a esto se le conoce como tolerancia cruzada. Cuando ambas drogas A y B tienen efectos diferentes, se pueden observar varios resultados de la interacción de la RC y la RI, si el efecto de la droga B es opuesto a la droga A, la RC compensatoria a la droga A será aumentar el efecto de la droga B (por ejemplo un mayor efecto convulsivo de la cocaína en ratas, al administrárseles el estimulante en presencia de las señales de un barbitúrico (Hinson y cols., 1982). El control del condicionamiento pavloviano sobre la tolerancia cruzada ha sido demostrado en varios estudios utilizando etanol y pentobarbital (Cappell, Roach & Poulos, 1981; Melchior & Tabakoff, 1985), sin embargo la respuesta utilizada ha sido hipotermia a los efectos del etanol o pentobarbital. Un estudio (Vila & Cedillo, en prensa ) reexaminó la tolerancia cruzada entre etanol y pentobarbital pero utilizando otra respuesta común a ambas drogas, como lo es la respuesta de

sedación producida a dosis bajas de etanol ó pentobarbital, que es una respuesta susceptible a presentar tolerancia condicionada a señales ambientales (Siegel, 1989). Con base a lo anterior, este experimento utiliza ambas respuestas (temperatura y sedación) en tolerancia cruzada entre etanol y diazepam.

#### Fase Prueba: Presencia de tolerancia condicionada cruzada etanol-diazepam.

Dos días después de la fase de adquisición de tolerancia al etanol (día 17), la mitad de cada uno de los grupos recibió una prueba en el contexto A (Ruido) donde se administró una inyección de diazepam disuelto en salina (0.2 g/kg) marca Roche, antes y después de la aplicación de la droga se registraron las respuestas de temperatura y sedación como se hizo en el procedimiento del desarrollo de tolerancia. La segunda mitad de los sujetos de cada grupo recibió una prueba similar, solo que el diazepam fue administrado en el contexto B (Luz), y se registraron las mismas respuestas.

### **Resultados y Discusión**

Los resultados del Experimento 2 demostraron la presencia de una tolerancia cruzada entre etanol y diazepam en la respuesta de temperatura cuando los sujetos fueron expuestos a los mismos estímulos presentes en el desarrollo de tolerancia al etanol, su respuesta fue positiva en comparación a aquellos que fueron expuestos a un contexto diferente al de su historia farmacológica.

La Figura 5 muestra el promedio de temperatura en grados Celsius por grupos en la prueba de tolerancia cruzada etanol-diazepam ante los dos contextos. Se observa que los subgrupos ET/R y ET/L se comportan de manera similar, la tolerancia condicionada es positiva específicamente en el primer grupo, mientras que los sujetos del grupo salina al ser evaluados ante un contexto diferente al de su historia de estímulos de salina, presenta pérdida de tolerancia condicionada la cual es negativa (-). Un análisis de varianza múltiple mostró diferencias significativas  $F(1,32) = 17.8$ ,  $p < 0.05$ , solo entre los sujetos que fueron evaluados ante el mismo contexto de historia Farmacológica contexto (A) del grupo ET/R que los sujetos que fueron probados ante un contexto diferente (grupo Salina). No se observaron diferencias significativas  $F(1,32) = 2.9$ ,  $p > 0.05$  entre los sujetos del grupo ET/R con respecto a los sujetos del grupo ET/L en los dos contextos.

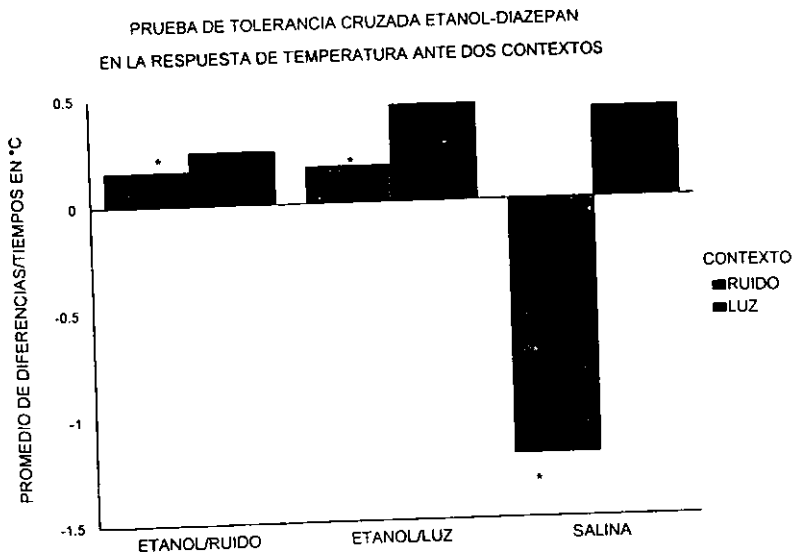


FIG 5. Representa el promedio de temperatura de la prueba de tolerancia cruzada al diazepam ante los dos contextos. Se observan diferencias significativas (\*  $p < 0.05$ ) en los tres grupos dependiendo de si la prueba fue ante el contexto asociado al etanol o no. La respuesta de los grupos etanol/ruido y etanol/luz es similar ante el contexto A ruido.

En la Figura 6 se observa la latencia promedio de la respuesta de sedación (perdida del reflejo de enderezamiento) por grupos en la prueba de tolerancia cruzada etanol-diazepam, se muestra que la latencia en minutos es similar en los subgrupos del grupo ET/R y el subgrupo ET/L al administrarles el diazepam independientemente del contexto ruido, o luz. Cabe señalar que los tres grupos se comportan en forma similar con el diazepam al estar presentes las señales del contexto ruido. Así mismo, los sujetos del grupo ET/R se comportan de igual forma ante los dos contextos. Y el grupo ET/L no difiere de los dos grupos. No se observo diferencias significativas  $F(5,28) = 1.3$ ,  $p > 0.05$  en el desarrollo de tolerancia del etanol al diazepam del grupo Etanol/R con respecto a los otros dos grupos, cuando éste se probó ante los mismos estímulos contextuales condicionados.

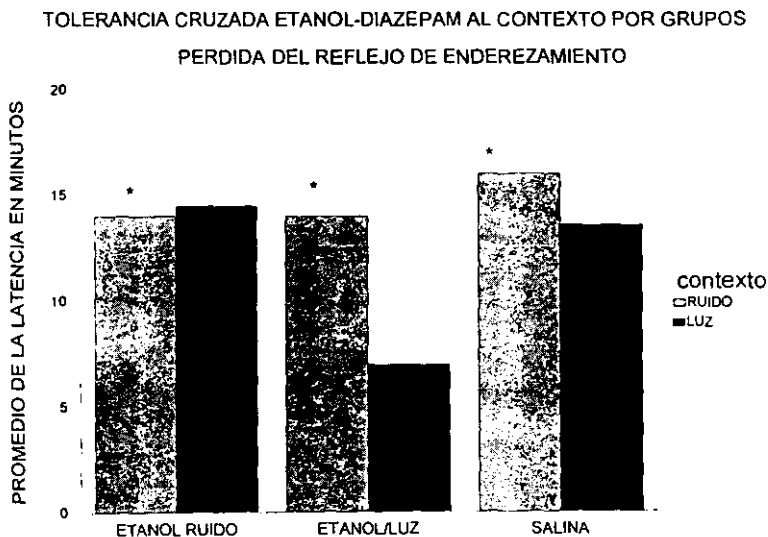


FIG. 6 Representa el promedio de la latencia en minutos de la tolerancia cruzada etanol-diazepam a dos contextos en la respuesta de pérdida del reflejo de enderezamiento en los tres grupos. No hubo diferencias significativas ( $p < 0.05$ )

De acuerdo a lo anterior, la tolerancia cruzada entre etanol y diazepam fue parcial, aún cuando ambas drogas tienen efectos farmacológicos similares, la RC compensatoria fue igual en los sujetos del grupo ET/R y el subgrupo de ET/L independientemente de si los estímulos presentes son del contexto A o del contexto B, de igual forma se observó en el grupo salina, en otras palabras la RC al etanol fue compensatoria al efecto de la droga (Vila & Cedillo en prensa), y la respuesta al diazepam fue igual ante la presencia de las señales del etanol.

Los resultados de los dos experimentos apoyan la importancia de los estímulos asociados a la droga para el desarrollo y presencia del fenómeno de tolerancia a la droga. Y también que la tolerancia puede estar bajo control de estímulos externos asociados a la droga como lo plantea el análisis del condicionamiento Pavloviano.

## DISCUSION GENERAL

Los resultados de estos experimentos cumplieron con los objetivos planteados, en cuanto a evaluar y observar los efectos del etanol y del diazepam en las respuestas de sedación y cambio de la temperatura corporal. Así como el efecto de las drogas como EI ante la presencia o ausencia del EC. Estos apoyan y dan evidencia de que la adquisición y el desarrollo de tolerancia a los efectos incondicionados de las drogas como el etanol y diazepam, pueden ponerse bajo control de estímulos contextuales sobre la presencia de tolerancia farmacológica. Y que la RC compensatoria (hipertermia y mayor latencia en la respuesta de sedación) es específica a los estímulos contextuales que en el pasado fueron asociados a la administración del etanol. Y el efecto del diazepam fue consistente a la interacción entre la RC de la droga etanol y la RC del diazepam.

El modelo que integra la relación entre los principios del aprendizaje y farmacología nos dice que la tolerancia es consecuencia de que los estímulos contextuales que en la historia del sujeto están relacionadas con la administración de la droga, provocan alguna respuesta condicionada compensatoria u opuesta que atenúa los efectos de la droga cuando ésta se administra en presencia de tales estímulos contextuales. Los resultados del presente estudio confirman y extienden los resultados sobre el tratamiento de exposición con etanol resultando en el desarrollo de tolerancia al etanol. Los presentes datos también mostraron que el tratamiento crónico a una droga puede resultar en tolerancia cruzada a otra



droga, lo cual apoya las teorías del aprendizaje sobre que el condicionamiento clásico media la tolerancia y tolerancia cruzada al efecto hipotermico del etanol y diazepam (Siegel, 1984, 1989; Robbins & Ehrman, 1992). Aunque ambas drogas etanol y diazepam pueden ejercer efectos sedantes e hipnóticos, los patrones de comportamiento de tolerancia y tolerancia cruzada difieren en ambas pruebas y drogas. Con relación a esto, el análisis del condicionamiento pavloviano de tolerancia a la droga enfatiza el papel de los estímulos asociados a la droga, y usando la terminología pavloviana, los estímulos que acompañan al efecto primario de la droga funciona como EC, el efecto directo de la droga constituye el estímulo EI. Antes de algún aprendizaje, la estimulación de la droga provoca respuestas que compensan los disturbios inducidos por la droga (Melchior, 1990), éstas respuestas compensatorias al efecto de la droga son respuestas incondicionadas (RIs). Después de algunos apareamientos de las señales ambientales (EC) con el fármaco (EI), una respuesta compensatoria a la droga es provocada como una RC. Sin embargo, la RC, aunque típicamente opuesta en dirección al efecto de la droga, no es opuesta a la respuesta incondicionada provocada por la droga. Las respuestas condicionadas que median la tolerancia están en la misma dirección como las respuestas compensatorias al efecto de la droga. Estas respuestas condicionadas compensatorias median el desarrollo de la tolerancia por la interacción del efecto de la droga (Larson & Siegel, 1998).

Los resultados obtenidos del desarrollo y presencia de la tolerancia en las fases de prueba de los dos experimentos demuestran que la tolerancia al etanol

provoca hipertermia y mayor latencia en la respuesta de sedación, los cuales se observaron en 12 sesiones. Estos hallazgos son consistentes con los reportados por Vila & Cedillo (en prensa) quienes también reportan mayor tolerancia en la respuesta de sedación en 12 sesiones. Y el efecto de hipotermia es consistente con los resultados de Le y cols (1979) y Siegel (1978) quienes reportan tolerancia condicionada a la hipotermia.

En estos experimentos se demostró que el desarrollo y presencia de tolerancia pueden quedar bajo control de estímulos externos, esto es el incremento o decremento de la tolerancia en ambas respuestas es dependiente del contexto, estos resultados son congruentes con los reportados por Siegel (1975, 1989) y Larson & Siegel (1998) quienes demuestran en su investigación que la tolerancia al etanol es mediada por procesos de condicionamiento, la administración inicial y crónica de etanol produce un efecto de hipotermia en ratas. En el presente, estudio al ser asociadas las administraciones con estímulos específicos de un contexto, éstos provocaron un incremento en la temperatura del cuerpo en una prueba de especificidad ambiental. Lo anterior apoya y concuerda con los resultados de otros trabajos (Crowel y cols. 1981, Hinson & Siegel, 1980 y Le y cols. 1979) en los cuales, demuestran que los estímulos ambientales condicionados (contexto) apareados con el etanol adquieren la habilidad para provocar un mayor condicionamiento en la respuesta de temperatura (térmica), y también en la latencia de la respuesta de sedación al etanol, siendo observada rápidamente después de un número limitado de exposiciones al etanol.

Con relación a la especificidad ambiental de la importancia de los estímulos contextuales, algunos estudios (Siegel, 1983) han evaluado ésta variable, en la manifestación de la tolerancia farmacológica, utilizando una prueba de especificidad. La cual consiste, en que después de una historia de apareamientos de los estímulos contextuales y la droga, son probados la mitad de los sujetos de un grupo a la administración de la droga en presencia de esas señales, y a la otra mitad de los sujetos se le administra la droga en ausencia de las mismas señales. El resultado ha sido que la tolerancia farmacológica solo se observa en los sujetos a los cuales se les administró la droga en presencia de las señales pre-droga, como se demostró en el Experimento 1.

Cabe aclarar que el hallazgo más importante del Experimento 2 (tolerancia cruzada), fue la habilidad de los estímulos contextuales para evocar la respuesta condicionada térmica en los sujetos cuya historia farmacológica condicionada fue la misma al ser evaluados ante el mismo contexto condicionado, aunque no con la misma magnitud que en el Experimento 1. Esto sugiere que además de los mecanismos de adaptación celular a la exposición crónica de la droga de las respuestas de las neuronas a esta, se encuentran también posibles mecanismos relacionados a la alta afinidad de los receptores de las benzodiazepinas, y su gran solubilidad a los lípidos (Farre, Terán & Coni, 1985), Le y cols (1986). Pero sobre todo, está la teoría del aprendizaje de condicionamiento pavloviano, cuyo análisis pone de manifiesto que la tolerancia se observa cuando la RC del etanol

es compensatoria al efecto de la droga en presencia de los estímulos condicionados del etanol, los cuales median la tolerancia cruzada del efecto hipotérmico del etanol al diazepam.

Con relación a la latencia de la respuesta de sedación (perdida del reflejo de enderezamiento) en la tolerancia cruzada etanol-diazepam del experimento 2, ésta no se observó en igual magnitud como la hipertermia del experimento 1. Esto es, los estímulos condicionados del contexto no quedaron bajo el control ambiental. Una posible explicación es que se trata de diferentes respuestas, y que una es más sensible (temperatura) que la otra (sedación) a los efectos sedantes e hipnóticos del etanol y diazepam, como lo observado en esta investigación, la tolerancia no se presenta ante todos los efectos de una droga como los hallazgos reportados por Le y cols. (1986) cuyos resultados fueron una tolerancia cruzada parcial del clordiazepóxido por etanol.

Otra variable es la velocidad de las vías del sistema nervioso para esta respuesta, que aunque ambas drogas fueron administradas en forma intraperitoneal el efecto incondicionado del diazepam es más pronunciado en la respuesta térmica. Esto podría ser explicado en términos fisiológicos, debido a que el etanol y el diazepam tienen diferentes receptores a nivel cerebral, lo que implica una farmacodinámica diferente, lo cual explica en parte una tolerancia cruzada parcial entre estas drogas.

SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Y por otro lado, el número de exposiciones al etanol y la dosis deben considerarse que no fueron suficientes (como las reportadas por Vila & Cedillo en prensa, y Larson & Siegel, 1998) para que los estímulos condicionados a la droga, fueran hábiles para provocar la tolerancia cruzada, quizá por las características de cada droga, que aunque guardan similitudes en sus efectos, una deprime más rápido (diazepam), aún a dosis bajas que la otra (etanol), por lo cual deben realizarse más investigación con ésta droga y las variables citadas. Ya que existe evidencia, de que la relación entre el número de apareamientos de estímulos y la cantidad de aprendizaje no es lineal.

El hecho de que el efecto de la droga pueda ser modulado por respuestas anticipatorias a esta, podría proveer bases para la comprensión de los efectos de las drogas (Siegel, 1989). En los resultados de los presentes estudios la modulación es atribuida a la interacción de la respuesta condicionada con el efecto de la droga, estos resultados explican que lo que se aprendió durante el condicionamiento pavloviano fue una respuesta que preparo al sujeto para la aparición del EI (etanol en el experimento 1 en ambas respuestas, y diazepam en el experimento 2, sólo en la respuesta de temperatura). Algunas veces la respuesta es casi idéntica a la RI, como lo demostrado en el Experimento 2, con la respuesta de sedación en los sujetos del grupo ET/R con respecto a los sujetos del grupo ET/L. En otras ocasiones, la RC es bastante diferente como observado en ambos experimentos en la respuesta de temperatura (hipertermia), y en el Experimento 1 la respuesta de sedación (mayor latencia en el reflejo de

enderezamiento). En ambos casos, la RC compensatoria ayuda al organismo a los efectos de las drogas presentes.

Desde el punto de vista de Siegel (1975, 1983) es precisamente la provocación de respuestas condicionadas (RCs) compensatorias por las señales que en el pasado estuvieron relacionadas con la administración de la droga que se presenta esta modulación. La evaluación de la RC puede proceder de varias formas. En una, la RC se observa durante el intervalo EC-EIC. En otra, se sugiere que la RC no se detecta fácilmente en algunos sistemas de respuestas y lo que se hace es presentar las señales pre-droga usuales y administrar una droga que provoque una RIC similar a la provocada por las señales pre-droga. En estas condiciones, el efecto observado es mucho mayor si solo se administra la droga sin las señales pre-droga (Hinson, Poulos & Cappell, 1982; Poulos & Hinson, 1984).

De todo lo anterior se derivan algunas implicaciones: La primera se refiere a que la tolerancia farmacológica puede ponerse bajo control de estímulos contextuales, como lo demostrado por el modelo de Siegel (1975). Esto significa que cuando el sujeto consume habitualmente una droga en un escenario particular, sus estímulos se convierten en EC para respuestas reducidas hacia la droga y que éstas respuestas no ocurrirán si las drogas se consumen en ausencia de los estímulos condicionados.

La segunda implicación se refiere a la contribución de este trabajo en el aspecto de dar evidencia al modelo de condicionamiento de la tolerancia farmacológica, el cual es consistente con el análisis de la tolerancia que enfatiza la contribución del condicionamiento Pavloviano a la tolerancia. Esto es para la comprensión de lo que se aprende durante el condicionamiento pavloviano. Cuando el EI es una droga, la RC es una reacción que reprime los efectos de la droga. En este caso, y en otras instancias de condicionamiento pavloviano, la RC compensa al organismo al efecto del EI que ésta por aparecer.

La tercera implicación se refiere a la naturaleza de la respuesta condicionada (RC) en condicionamiento farmacológico. Se han encontrado reportes contradictorios de la dirección de la RC farmacológica (Eikelboom & Stewart, 1982). Pero cuando se usan drogas que desarrollan tolerancia, la RC es contraria a los efectos de las drogas como en el caso de esta investigación, la RC (hipertermia) se mostró en mayor tolerancia a los efectos hipotermicos del etanol. No obstante con el diazepam no se provoco la respuesta compensatoria de hipertermia en mayor magnitud, por lo cual, es conveniente conducir investigaciones que den claridad de las condiciones o factores que determinan la dirección de la RC en condicionamiento farmacológico.

A nivel metodológico, deben tenerse en cuenta además del número de apareamientos del EC-EI, los efectos pronunciados del diazepam, el número de grupos en la prueba, que en la presente investigación no tomo en cuenta un grupo

ingenuo para evaluar el efecto incondicionado de ésta droga, así como un grupo donde solo se administrara salina, para un mayor control experimental de los resultados en cuanto al control de los estímulos contextuales.

Por otro lado, la comprensión del fenómeno de tolerancia y sus mecanismos ayudaría entender las implicaciones del control ambiental en el aspecto clínico, ya que el fenómeno de tolerancia es una característica central de la dependencia a las drogas, y existe una relación temporal entre estos dos fenómenos, que al parecer ambos fenómenos pueden manifestarse por el mismo mecanismo.

## CONCLUSIONES

Tradicionalmente, la tolerancia farmacológica se explicaba por disciplinas biomédicas y no se tomaban en cuenta las contribuciones de los procesos de aprendizaje en la modulación de la tolerancia. Actualmente, y de acuerdo a los resultados de esta investigación, el modelo de condicionamiento Pavloviano explica la importancia que el ambiente ejerce control en la presencia o ausencia de tolerancia condicionada y contribuye al conocimiento y comprensión de mecanismos de aprendizaje del fenómeno de tolerancia. De acuerdo a la literatura y a los resultados del presente trabajo, se propone que el análisis de tolerancia que refuerza la importancia de las asociaciones ambiente-droga no es una alternativa a las interpretaciones tradicionales, sino que el modelo de condicionamiento es una explicación a otro nivel de otros puntos de vista de la



ingenuo para evaluar el efecto incondicionado de ésta droga, así como un grupo donde solo se administrara salina, para un mayor control experimental de los resultados en cuanto al control de los estímulos contextuales.

Por otro lado, la comprensión del fenómeno de tolerancia y sus mecanismos ayudaría entender las implicaciones del control ambiental en el aspecto clínico, ya que el fenómeno de tolerancia es una característica central de la dependencia a las drogas, y existe una relación temporal entre estos dos fenómenos, que al parecer ambos fenómenos pueden manifestarse por el mismo mecanismo.

## CONCLUSIONES

Tradicionalmente, la tolerancia farmacológica se explicaba por disciplinas biomédicas y no se tomaban en cuenta las contribuciones de los procesos de aprendizaje en la modulación de la tolerancia. Actualmente, y de acuerdo a los resultados de esta investigación, el modelo de condicionamiento Pavloviano explica la importancia que el ambiente ejerce control en la presencia o ausencia de tolerancia condicionada y contribuye al conocimiento y comprensión de mecanismos de aprendizaje del fenómeno de tolerancia. De acuerdo a la literatura y a los resultados del presente trabajo, se propone que el análisis de tolerancia que refuerza la importancia de las asociaciones ambiente-droga no es una alternativa a las interpretaciones tradicionales, sino que el modelo de condicionamiento es una explicación a otro nivel de otros puntos de vista de la

presencia o ausencia de la tolerancia. Ya que las alteraciones sistémicas que median la tolerancia no ocurren solo en respuesta a la estimulación farmacológica, sino también en respuesta a señales ambientales confiables que predicen esta estimulación. Y que es necesario tomar en cuenta las variables farmacológicas como el intervalo entre administraciones, la dosis, número de ensayos, grupos de sujetos y otras, para una mejor comprensión del fenómeno de tolerancia condicionada.

En conclusión la respuesta de un organismo "íntegro" a una droga puede entenderse mejor como la suma de efectos reflejos directos de la droga, la acción en un sitio central del receptor, y los efectos condicionados al procedimiento de administración de la droga.

## REFERENCIAS

- Cappell H, Roach C., & Poulos C. X. (1981) Pavlovian control of cross-tolerance between pentobarbital and ethanol. Psychopharmacology. 74, 54-57.
- Chance P. (1995) Condicionamiento Pavloviano: Principios. Aprendizaje y Conducta. Ed. Manual Moderno. México.
- Colombo G., Agabio R., Lobina C., Reali R., Fadda F. & Gessa G.L. (1995) Cross-Tolerance to ethanol and  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. European Journal of Pharmacology. 273, 235-238.
- Cornfield-Sumner, P. K., & Stolerman Y., P. (1978) Behavioral tolerance. En D. E. Blackman and D. J. Sanger (eds). Contemporary Research in Behavioral Pharmacology. New York: Plenum Press, 391-348.
- Crowl C. R., Hinson R. E., & Siegel S. (1981) The role of conditional drug responses in tolerance to the hypothermic effect of ethanol. Psychopharmacology. 73, 51-54.
- Domjan M. & Gillan D.J. (1977) After-effects of lithium-conditioned stimulus on consummatory behavior. Journal experimental Psychology: Animal Behavior Processes. 3, 322-334.

Dyck D. G., Greenberg A. H., & Osachuk T. A. G. (1986) Tolerance to drug-induced (poly I:C) Natural killer (NK) cell activation: Congruence with a Pavlovian conditioning model. Journal Experimental Psychology: Animal Behavior Processes. 12, 25-31.

Eikelboom R. & Stewart J. (1982) Conditionig of drug-induced physiological responses. Psychology Review. 89, 507-528.

Farré M., Terán M-T., & Camí J. (1996) A comparison of the acute behavioral effects of flunitrazepam and triazolam in healthy volunteers. Psychopharmacology. 125, 1-12.

Fernandez M., Kluwe S., & Cooper H. (1977) The development of tolerance to morphine in the rat. Psychopharmacology, 54, 197-201

Goldstein A., Arnow L., and Kalman S. M. (1974) Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology. Wiley, New York.

Guha D., Dutta S. N., & Pradhan S. N. (1974) Conditioning of gastric secretion by epinephrine in rats. Processes Social Experimental Biology Medicine. 147, 817-819.

Hinson R. E. & Rhijnsburger M. (1984) Learning and cross drug effects: Thermic effects of pentobarbital and amphetamine. Life Science. 34, 2633-2640.

Hinson R. E., & Siegel S. (1982) Nonpharmacological bases of drug tolerance and dependence. Journal of Psychosom Research. 26, 495-503.

Hinson R. E. & Siegel S. (1983) Anticipatory hyperexcitability and tolerance to the narcotizing effect of morphine in the rat. Behavior Neuroscience. 97, 759-767.

Hinson R. E., Poulos C. X., & Cappell H. (1982) Effects of pentobarbital and cocaine in rats expecting pentobarbital. Pharmacology Biochemistry Behavior. 16, 661-666.

Hinson R. E., Poulos C. X. & Thomas W. L. (1982) Learning in tolerance to haloperidol induced catalepsy. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 6, 395-398.

Kalant H., LeBlanc A. E., & Gibbins R. J. (1971) Tolerance to and dependence on some non-opiate psychotropic drugs. Pharmacology Review, 23(3), 135-191.

King J. J., Schiff S. R., & Bridger W. H. (1978) Haloperidol classical conditioning Paradoxical results. Social Neurosciences Abstracts, 4, 495.

Krank M. D., Hinson R. E., & Siegel S. (1981) Conditional hyperalgesias is elicited by enviromental signald of morphine. Behavior Neural Biology, 32, 148-157.

Krank M. D., Hinson R.E., & Siegel S. (1984) The effect of partial reinforcement on tolerance to morphine-induced analgesia and weigth loss in the rat. Behavior Neuroscience, 98, 79-85.

Larson J. S., & Siegel S. (1998) Learning and tolerance to the ataxic effect of ethanol. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 61, 131-142.

Le A. D., Poulos C. X., & Cappell H. (1979) Conditioned tolerance to the hipothermia effect of ethil alcohol. Science, 206, 1109-1110.

Le A. D., Khanna J. M., Kalant, H., & Grossi F. (1986) Tolerance to and cross-tolerance among Ethanol , penthobarbital and chordiaxepoxide. Pharmacology Biochemistry Behavior, 24, 93-98

Le A. D., Khanna J. M., & Kalant H. (1987) Role of pavlovian conditioning in the development of tolerance and cross-tolerance to hypothermic effect of ethanol and hydralazine. Psychopharmacology . 92, 210-214.

Le A. D.; Kalant, H.; Khanna, J. M. /1989) Roles of intoxicated practice in the development of ethanol tolerance. Psychopharmacology. 99: 366-370.

LeBlanc A. E., Kalant H., & Gibbins R. J. (1975) Acute tolerance to ethanol in the rat. Psychopharmacologia (Berl.) 41: 43-46.

Le D. A., Mihic S. J., & Wu H. P. (1992) Animals models of drug adicction. Neuromethods. The Humana Press Inc. 24.

Lubow R. E., (1973) Latent inhibition. Psychology Bulletin. 79, 398-407.

Mckim A. W. (1986) Drug state conditioning, tolerance, dependence, and self-administration. Drugs and Behavior. An Introduction to Behavioral Pharmacology. Prentince-Hall, New Yersey.

Mackintosh N. J. (1974) The Psychology of Animal Learning. Academic Press. London.

Mansfield J. G & Cunningham C. L. (1980) Conditioning and extinction of tolerance to the Hypothermic effect of ethanol in rats. Journal Comparative Physiology Psychology. 94, 962-969.

Melchior C. L. & Tobakoff B. (1981) Modification of environmentally-cued tolerance to ethanol in mice. Journal Pharmacology Experimental Theory. 219. 175-180.

Melchior C. L. & Tobakoff B. (1985) Features of environment-dependent tolerance to ethanol. Psychopharmacology. 87, 94-100.

Melchior, C. L (1990) Conditioned tolerance provides protection against ethanol lethality. Pharmacology Biochemistry Behavior. 37, 205-206.

Mucha , R. F.; Volkovsiks C., & Kalant H. (1981) Conditioned increases in locomotor activity produced with morphine as an unconditioned stimulus, and the relation of conditioning to acute morphine effect and tolerance. Journal Comparative Physiology Psychology. 95, 351-362.

Newlin D. B., Thomson J. B. & Kite M. S. (1986) Opposite drug and expectation effects in the balanced placebo design: A meta -analysis. Alcohol: Clinical experimental Research. 10, 98.

Obal F. (1966) The fundamentals of central nervous control of vegetative homeostasis. Acta Physilog Academic Science Hungary. 28, 65-76.

Obal F. (1976) On the cybernetic systems of the control of vegetative functions. Recent Developments of Neurobiology in Hungary. 5, 235-267.



- Paletta M. S. & Wagner A. R. (1986) Development of context-specific tolerance to morphine: Support for a dual-process interpretation. Behavior Neuroscience. 100, 611-623.
- Pavlov I. P. (1927) Conditioned reflex. Londres: Oxford University Press.
- Poulos C. X., & Hinson R. (1982) Pavlovian conditional tolerance to haloperidol catalepsy: Evidence of dynamic adaptation in the dopaminergic system. Science. 218, 491-492.
- Poulos C. X., & Hinson R. (1984) A homeostatic model of pavlovian conditioning: Tolerance to scopolamine-induced adipsy. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes. 10, 75-89.
- Poulos C. X., Wilkinson D. A., & Cappel H. (1981) Homeostatic regulation and pavlovian conditioning in tolerance to amphetamine induced anorexia. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 95, 735-746.
- Rozin P., Reff D., Mark M., & Shull J. (1984) Conditioned responses in human tolerance to caffeine. Bulletin Psychonomic social. 22, 117-120.
- Russek M. and Piña S. (1962) Conditioning of adrenalin anorexia. Nature. 193, 1296-1297.

Shapiro A. P. & Nathan P. E. (1986) Psychopharmacology, 86, 90-95.

Siegel S. (1975) Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. Journal Comparative and Physiological Psychology, 89, 498-506.

Siegel S. (1977) Morphine tolerance acquisition as an associative process. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 3, 1-13.

Siegel S. (1978) Tolerance to the hypothermic effect of morphine in the rat is a learned response. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 92, 1137-1141.

Siegel S., Hinson R. E., and Krank M. D. (1979) Modulation of tolerance to lethal effect of morphine by extinction. Behavior Neural Biology, 25: 257-262.

Siegel S. (1983) Classical conditionig, drug tolerance, and drug dependence. En Israel Y., Glaser F. B., Kalant H., Popham R. E., Schmidt W. and Smart R. G. (Eds.). Research Advances in Alcohol and Drug problems, 7, New York: Plenum Press.

Siegel S. (1984) Pavlovian conditionig and heroin overdose: Reports by overdose victims. Bulletin Psychonomic Social, 22, 428-430.

Siegel S. (1985) Drug anticipatory responses in animals, in Placebo: Theory, Research and Mechanisms. (White L., Tursky B., and Shwartz G., eds.), 288-305. Guilford Press, New York.

Siegel S. (1987) Pavlovian conditioning and ethanol tolerance. Alcoholism, Supplement 1, 25-36.

Siegel, S. (1989) Pharmacological conditioning and drug effects. In: Tolerance and Sensitization. Clifton, NJ: Human Press

Siegel S.; Hinson R. E.; Krank M. D., & McCully J. (1982) Heroin "overdose" death: The contribution of drug-associated environmental cues. Science. 216, 436-437.

Subkov A. A. & Zilov G. N. (1937) The role of conditioned reflex adaptation in the origin of hyperergic reactions. Bulletin Biology Medicine Experimental. 4, 294-296.

Tiffany S. T. & Baker T.B. (1981) Morphine tolerance in the rat: Congruence with a Pavlovian paradigm. Journal Comparative Physiology Psychology. 95, 747-762.

Uriarte V. (1987) Tranquilizantes o ansiolíticos. Psicofarmacología. Trillas, México.

Vila C. J. & Cedillo I. B. (1991) Tolerancia cruzada etanol-pentobarbital mediada por factores asociativos. XI Coloquio de Investigación, ENEP Iztacala.

Vogel-Sprott M., Rawana E., Webster R.G. (1984) Mental rehearsal facilitates ethanol tolerance. Pharmacology Biochemistry Behavior. 21: 329-331.

Wenger R. J., McEvoy M. P., & Woods C. S. (1986) Sodium pentobarbital-induced cross-tolerance to ethanol is learned in the rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 25, 35-40.