



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
ANÁLISIS EXPERIMENTAL DEL COMPORTAMIENTO

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CONDICIONADA
COMPENSATORIA EN LA TOLERANCIA Y TOLERANCIA
CRUZADA ENTRE NICOTINA Y ALCOHOL EN HUMANOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTORA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A

ROSA ISELA RUIZ GARCÍA

JURADO DE EXAMEN DE GRADO
DIRECTOR: DR. FLORENCIO MIRANDA HERRERA
COMITÉ: DR. N. JAVIER VILA CARRANZA
DR. JUAN MANUEL ROSAS SANTOS
DRA. SARA EUGENIA CRUZ MORALES
DR. J. C. PEDRO ARRIAGA RAMÍREZ



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.

Nadie alcanza la meta con un solo intento, ni perfecciona la vida con una sola rectificación

Nadie camina la vida sin haber pisado en falso muchas veces.....

Nadie siente el amor sin probar lágrimas, ni recoge rosas sin sentir sus espinas

Nadie llega a la otra orilla sin haber ido haciendo puentes para pasar

Nadie consigue su ideal sin haber pensando muchas veces que perseguía un imposible

Nadie reconoce la oportunidad hasta que ésta pasa por su lado y la deja ir

Pero nadie deja de llegar, cuando se tiene la claridad de un don, el crecimiento de su voluntad, la abundancia de la vida, el poder para realizarse y el impulso de Dios

Nadie deja de arder con fuego dentro. Nadie deja de llegar cuando de verdad se lo propone

*Si sacas todo lo que tienes y estás con Dios....
¡Vas a llegar! Sé tú mismo el cambio que quieres ver en el mundo*

Gandhi (abogado, pensador y político indio, 1868-1948)

Agradecimientos

A Dios

Por estar conmigo y dejarme ver la luz de un nuevo día

A la memoria de mi padre (QPD)

Quien sigue contribuyendo al logro de mis metas y objetivos propuestos con su ejemplo a ser perseverante y al darme la fuerza que me impulsa a conseguirlos

A mi madre

Gracias por haberme enseñado a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. Me has dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios y mi empeño, y todo ello con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio

A Karla Mariana y Orlando

El amor que les tengo es el mejor aliciente para seguir adelante; siempre los tengo presentes en todo lo que hago porque por ustedes estoy y para ustedes soy

A mis hermanos y hermanas

Porque siguen andando conmigo, compartiendo su amor, alegría e influyendo en mi vida. Con mucho cariño, por su confianza y apoyo

A Florencio

Mi gran amigo, te agradezco infinitamente tu apoyo, tus explicaciones, tus ideas ingeniosas, tu buen humor y tu enorme paciencia; gracias por transmitirme tu pasión por la ciencia y sobre todo por toda la atención que me has prestado, ayudándome en más de una ocasión; por tu dedicación, tus sabias observaciones en este trabajo y por supuesto por tu cariño

A Javier

Gracias por tus conocimientos, tus orientaciones, tu manera de trabajar. Tu persistencia, tu paciencia y tu motivación han sido fundamentales para mi formación; asimismo te agradezco tu ayuda en la culminación de este trabajo, pero sobretodo gracias por tu amistad

Juan Manuel

Gracias por tu paciencia, confianza y apoyo en este trabajo, mi respeto y admiración como tutor y como amigo

A los Dres. Sara Cruz y Pedro Arriaga

Gracias por sus atinadas observaciones que contribuyeron a mejorar este trabajo

A Tere

Mi gran amiga, te quiero mucho y agradezco mucho el apoyo que siempre me brindas. Nunca olvidaré tus consejos, gracias por tu ánimo para continuar lo que había empezado

A Laura, Alma, Juan Carlos y Jaquie

Fue un verdadero placer trabajar con ustedes, aprendí mucho, gracias por sus sugerencias, pero sobretodo agradezco su amistad

A Sarita y a Betzabel

Gracias por sus oraciones; gracias por las alegrías y penas que hemos compartido juntas en todos estos años. Por su invaluable amistad, por su incontable paciencia y eterno buen humor

A mis amigos y amigas

De las distintas experiencias y variedades de amigos y amigas, aprendo a mejorar mi persona. Irma Alarcón, Juan José Joseff, Tony Covarrubias, Fram Martínez, Rogelio León, Jorge Alfonso Rodríguez, gracias por todas sus buenas ideas, su franqueza y por haberme escuchado y reconfortado cuando más lo necesitaba

RESUMEN	7
INTRODUCCION	8
TOLERANCIA FARMACOLÓGICA	14
Definición	14
Tipos	15
Medidas	17
Mecanismos de acción de la nicotina y alcohol	18
o <i>De la Nicotina</i>	18
o <i>Del Alcohol</i>	23
Interacción Nicotina-Alcohol en el sistema cardiovascular	28
EL PAPEL DE LOS PROCESOS ASOCIATIVOS PAVLOVIANOS EN LA MANIFESTACION DE RESPUESTAS INDUCIDAS POR DROGAS	31
Estudios iniciales	31
Estudios con drogas adictivas	35
Otros estudios	37
o <i>Inmunosupresión</i>	37
Significado funcional de la RC	40
TOLERANCIA Y APRENDIZAJE ASOCIATIVO PAVLOVIANO	43
Especificidad situacional de la tolerancia farmacológica	45
Factores no farmacológicos que modifican la manifestación de la tolerancia farmacológica	48
Análisis no farmacológico de otros fenómenos relacionados con la adicción	52
Sobredosis de droga	53
Síntomas de retirada	53
Tolerancia cruzada	54
Evidencia de la respuesta condicionada compensatoria	57
LA NATURALEZA DE LA RC	63
Pavlov: La teoría de la substitución de estímulos	63
Konorski: Significado funcional de la RC, condicionamiento de respuestas preparatorias y consumatorias	64
Solomon y Corbit: Teoría de los procesos oponentes	65
Schull: Propuesta al modelo de Solomon y Corbit	66
Eikelboom y Stewart: Respuestas fisiológicas inducidas por el condicionamiento de drogas	67
Siegel: Modelo de condicionamiento y tolerancia a las drogas	69
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	73
Objetivo General	73
Objetivos particulares	73
METODOLOGÍA GENERAL	75
Experimento 1. <i>Evaluación de la tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco en humanos</i>	79

Experimento 2. <i>Evaluación de la influencia de factores de condicionamiento pavloviano en el desarrollo de la tolerancia a los efectos cardiovasculares producidos por la nicotina del tabaco</i>	86
Experimento 3. <i>Evaluación del papel de las asociaciones ambiente-droga y la RC en el desarrollo de la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol</i>	94
DISCUSIÓN GENERAL	107
REFERENCIAS	119
ANEXOS	131

RESUMEN

Varios estudios plantean una controversia con el modelo de condicionamiento de la tolerancia respecto de la respuesta condicionada compensatoria (RCC). La presente tesis tuvo por objeto evaluar los factores de condicionamiento pavloviano que influyen en la tolerancia y tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol, así como evaluar si la RCC es el mecanismo que explica el desarrollo de tolerancia y tolerancia cruzada y qué condiciones favorecen su presentación, dado que existen resultados de investigaciones tanto en animales como en humanos que contradicen su existencia. Se llevó a cabo una serie experimental que consta de tres experimentos. El primero evaluó la tolerancia farmacológica; el segundo la participación de procesos de condicionamiento pavloviano en el desarrollo de tolerancia condicionada y la RCC. El tercero, evaluó la contribución de procesos de condicionamiento pavloviano en el desarrollo de tolerancia cruzada y la participación de la RCC en los efectos cardiovasculares de la nicotina y el alcohol en sujetos humanos. Participaron 100 estudiantes de edades entre 19 y 24 años. Los resultados del primer experimento mostraron que la exposición crónica a la nicotina produjo tolerancia aguda a los efectos sobre la tasa cardiaca; en el segundo experimento, la exposición reiterada de la droga junto con la manipulación de los estímulos asociados a su administración produjo tolerancia condicionada a los efectos cardiovasculares de la nicotina. Asimismo, exhibieron una RCC cuando consumieron placebo en el ambiente donde se administró la nicotina. En el tercer experimento, se demostró que la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol es modulada por factores de aprendizaje. Los resultados proveen un argumento convincente de que la tolerancia y la tolerancia cruzada pueden ser moduladas por los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga. La evidencia sugiere además que el mecanismo que subyace a la tolerancia y la tolerancia cruzada es la expresión de la RCC provocada por dichos estímulos ambientales. Nuestros resultados amplían el conocimiento sobre la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol y extienden los resultados de investigaciones realizadas con animales de laboratorio a participantes humanos, proveyendo una evidencia adicional al modelo de condicionamiento de la tolerancia y adicción a las drogas, proponiendo un mecanismo básico que puede ser compartido por distintas especies animales, incluyendo al ser humano.

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA por sus siglas en inglés) señala que la adicción a las drogas, también conocida como farmacodependencia, es un desorden crónico y recurrente que se caracteriza por la búsqueda y consumo compulsivo de una droga, pérdida del control sobre su consumo y la emergencia de un estado emocional y fisiológicamente negativo (ansiedad, irritabilidad, violencia, malestar físico general, etc.) cuando se suspende el uso de la droga en cuestión (DSM IV TR, 2002; Koob & Le Moal, 2006). Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2005) refiere que para poder hablar de dependencia debe presentarse un fuerte deseo de consumir la droga (craving), dificultades para controlar el consumo, tolerancia a la droga y síndrome de abstinencia al interrumpir o reducir el consumo. Los criterios anteriores hacen referencia tanto a aspectos relacionados con la dependencia física como psicológica.

La adicción a las drogas es un problema de salud pública en México y en el mundo. En el caso de México, la adicción, sus determinantes y consecuencias han sido abordados por la investigación epidemiológica y psicosocial en forma continua desde 1974. En las últimas dos décadas, se ha reportado un incremento significativo de problemas relacionados con el uso y abuso de las drogas, esto se agudiza alrededor de las sustancias psicoactivas, y en especial del tabaco, el alcohol, la marihuana y los psicoestimulantes.

Los resultados de la encuesta nacional de adicciones (ENA, 2009) indican que la prevalencia del consumo de drogas de uso legal como el tabaco y el alcohol en la población rural y urbana de México de entre 12 y 65 años de edad es muy alto; el 35.6% de varones adultos y de jóvenes estudiantes, así como el 23.4% de mujeres consumen tabaco de manera frecuente (un promedio de 7 cigarros por día) lo que representa casi 16 millones de individuos fumadores. Para el caso del alcohol, casi 27 millones de mexicanos presentan un patrón de consumo típico de grandes cantidades por ocasión, tanto en hombres como en mujeres el grupo de edad que muestra los niveles más altos de consumo es de 18 a 29 años. Asimismo, los datos muestran que el consumo de drogas ilegales (marihuana, cocaína y sus derivados, heroína, metanfetaminas, alucinógenos, inhalables y otras) y médicas en la población

rural y urbana de entre 12 y 65 años de edad ha aumentado de un 4.6% observado en 2002 a un 5.7% en 2008, lo que representa casi 4 millones de personas (3,919,907 mexicanos) que consumen drogas ilegales y casi un millón de usuarios de drogas médicas (771,118 mexicanos). Las sustancias ilegales más consumidas por la población son la marihuana y la cocaína.

En el estudio de la adicción a las drogas se han identificado diversos fenómenos que están fuertemente relacionados: la tolerancia farmacológica, la tolerancia cruzada, el deseo por la droga, el síndrome de abstinencia y la recaída. En la presente investigación estamos interesados en el estudio de la tolerancia farmacológica y la tolerancia cruzada, específicamente la que se desarrolla por el consumo crónico de nicotina y alcohol y su relación con procesos de aprendizaje pavloviano.

Tradicionalmente el estudio de la tolerancia a los efectos de alguna droga ha sido de interés para las disciplinas biomédicas; procesos farmacológicos tales como una reducción en la absorción de la droga, un aumento en la velocidad de eliminación o una disminución en el paso a través de membranas biológicas, son algunos de los factores que han sido estudiados por estas disciplinas. Sin embargo, en las décadas de los 60 y 70 del siglo pasado, se publicaron estudios (Mitchell, Kayan & Woods, 1969; Woods, 1976) que mostraron que la tolerancia también se ve influida por factores de aprendizaje. Algunos estudios mostraban que las manipulaciones ambientales ejercían fuertes efectos sobre el desarrollo de la tolerancia, efectos que no eran previstos ni explicados por modelos farmacológicos o fisiológicos de la tolerancia. Estos estudios revelaron que niveles máximos de tolerancia solo se obtenían si el desarrollo y la prueba de la tolerancia eran conducidos en el mismo ambiente. De esta manera se ha llegado a consolidar un área de investigación en la cual convergen disciplinas biomédicas y psicológicas dado el interés clínico potencial del entendimiento de los mecanismos de la tolerancia. Tal entendimiento es un elemento central en la comprensión de la fármacodependencia hacia algunas drogas.

El estudio actual sobre la adicción y deseo de consumir drogas debe considerar los mecanismos básicos de aprendizaje y memoria, dada la trascendencia para el desarrollo, mantenimiento y tratamiento de las adicciones. En los últimos años las teorías asociativas, basadas principalmente en el paradigma de condicionamiento pavloviano, han contribuido de manera significativa al estudio de los mecanismos que intervienen en la tolerancia y otros fenómenos relacionados con la adicción como la tolerancia cruzada. En relación a este punto, se han generado modelos de investigación que centran su atención en el establecimiento de asociaciones entre los eventos como un punto clave en la explicación de estos fenómenos. También el análisis de los mecanismos asociativos del aprendizaje permite una visión más completa en torno a los mecanismos responsables del deseo y búsqueda compulsiva de las drogas (Vila & Ruiz-García, 2010).

Basado en la sugerencia de Pavlov (1927) de que la administración de una droga podría verse como un ensayo de condicionamiento, Siegel (1975b) propuso un modelo de condicionamiento para explicar el desarrollo de tolerancia a las drogas, según el cual después de una serie de apareamientos entre una droga y su administración en un contexto de señales pre-droga habituales, el efecto incondicionado de la droga se ve atenuado cuando la presentación de dichas señales provocan respuestas condicionadas que aparecen antes del consumo de la droga. Para Siegel, las respuestas condicionadas producidas tienen un carácter opuesto o compensatorio al efecto incondicionado de la droga con el fin de preparar al organismo ante el eventual asalto farmacológico. A mayor número de apareamientos entre las señales contextuales y la droga, mayor será la magnitud de la respuesta condicionada y mayor, por tanto, la atenuación de los efectos de ésta, es decir, mayor tolerancia. Este fenómeno ha sido replicado sistemáticamente en diversas situaciones de condicionamiento utilizando distintas drogas y diferentes especies investigadas.

Los resultados de otros experimentos y de estudios epidemiológicos mostraron que los estímulos apareados con las administraciones de una droga también están asociados con otros fenómenos relacionados con la adicción,

como el síndrome de abstinencia, la sobredosis y la tolerancia cruzada y por lo tanto, con la motivación de la búsqueda de la droga (Vila & Ruiz-García, 2010).

Desde la perspectiva de este modelo, la provocación de las respuestas condicionadas por los estímulos asociados a las drogas es el elemento central por el cual se explica el desarrollo de tolerancia. Sin embargo, como lo señala Siegel (1979; Siegel & Ramos, 2002), no siempre es posible observar directamente la respuesta condicionada, no obstante puede ser inferida a partir de los resultados de los experimentos (Erhman, Ternes, O'Brien, & McClellan, 1992; Siegel, 1977, 1982, 1999; Siegel & Ramos, 2002). Aunque se han reportado inconsistencias en algunas investigaciones que indican que a pesar de haber hecho manipulaciones específicas para evaluar dicha respuesta, no pudieron observarla (Cepeda-Benito, Tiffany & Cox, 1999; Cepeda-Benito, Davis, Reynoso, & Harraid, 2005; Maude-Griffin & Tiffany, 1989; Tiffany, Petrie, Baker, & Dahl, 1983); estos datos sugieren que podría haber otros mecanismos que expliquen la modulación de la tolerancia.

Adicionalmente, desde la perspectiva del modelo de condicionamiento de tolerancia y adicción a las drogas también se ha argumentado el papel que tienen los estímulos asociados a la administración de una droga en la modulación de la tolerancia cruzada a diversas drogas (e.j., entre pentobarbital y etanol, Cappell, Roach & Poulos, 1981). Sin embargo, a pesar de que el alcohol y el tabaco son dos drogas que se consumen comúnmente juntas, no hay estudios que hayan reportado que los procesos de condicionamiento pavloviano puedan estar implicados en la tolerancia cruzada entre estas dos drogas.

Por lo tanto, la presente tesis tiene por objeto evaluar los factores de condicionamiento pavloviano que influyen en la tolerancia y tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol, así como evaluar si la respuesta condicionada es el mecanismo que explica el desarrollo de tolerancia y tolerancia cruzada y qué condiciones favorecen su presentación, dado que existen resultados de investigaciones tanto en animales como en humanos que contradicen su existencia.

El presente trabajo está organizado de la siguiente manera, en primer lugar se presenta un análisis conceptual y empírico de la tolerancia, enfatizando los mecanismos de acción de dos drogas de abuso de uso común y que fueron las drogas que se utilizaron en esta investigación, nicotina y alcohol; así como la relación que tiene la tolerancia con los procesos de aprendizaje, mostrando el conjunto de factores y fenómenos más importantes que incluyen en su explicación.

En segundo lugar, se examinó el modelo de condicionamiento de tolerancia y adicción a las drogas y la evidencia empírica que se ha generado, la especificidad ambiental de la tolerancia, así como los factores no farmacológicos que modulan la expresión de la tolerancia. Asimismo, se investigó acerca de la participación de dichos procesos de aprendizaje en la manifestación de otros fenómenos relacionados con la adicción, particularmente se analizó la evidencia empírica relacionada con la tolerancia cruzada.

Por otra parte, se hizo énfasis en el caso específico de la respuesta condicionada compensatoria ya que su estudio resulta de interés por ser un caso especial de respuesta que se presenta sólo cuando se utilizan drogas como estímulos incondicionados y también porque es considerada en el modelo de condicionamiento de la tolerancia como el mecanismo central que explica la tolerancia a las drogas (Siegel, 1977, 1979; Siegel & Ramos 2002). Por tal motivo, se analizaron tanto los estudios iniciales así como investigaciones recientes en torno a ésta.

Posteriormente se presenta la serie experimental. Esta serie consta de tres experimentos que se llevaron a cabo con el propósito de evaluar los mecanismos de aprendizaje subyacentes al fenómeno de la tolerancia y tolerancia cruzada, utilizando seres humanos como muestra. Se presentan primero los objetivos y la metodología general empleada en nuestro trabajo experimental para después ir describiendo cada uno de los 3 experimentos realizados. En el primer experimento se evaluó el desarrollo de tolerancia farmacológica; en el segundo, el desarrollo de tolerancia condicionada y la

participación de las respuestas condicionadas compensatorias a los efectos de la nicotina sobre la tasa cardíaca y el en último experimento, el desarrollo de tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol sobre la tasa cardíaca. Finalmente, se realizó un análisis de los resultados globales encontrados en esta serie experimental en relación con las teorías y modelos de investigación presentados en la introducción.

TOLERANCIA FARMACOLÓGICA

Definición

La adicción es un fenómeno complejo que implica un patrón desadaptativo de consumo que lleva a un deterioro físico, psicológico y social. Para que una persona sea diagnosticada como adicta debe presentar tolerancia a la droga, abstinencia, en caso de la suspensión del consumo, esfuerzos infructuosos para interrumpir el consumo o controlarlo, así como presentar un deseo vehemente ya que la droga se convierte en incentivo (aspecto motivacional de la búsqueda y consumo compulsivo) (DSM-IV TR, 2002).

En esta investigación, nos abocamos en el estudio de la tolerancia, por la importante relación que tiene con la adicción. Los usuarios de las drogas llegan a ser adictos o dependientes de ésta, en parte, porque los efectos iniciales de las drogas disminuyen con el uso crónico. De esta manera, para que un usuario obtenga los mismos efectos, debe consumir más frecuentemente o incrementar la dosis. Asimismo, una disminución de los efectos en una dosis fija, acarrea un problema adicional, la precipitación de los síntomas de retirada o abstinencia. El desarrollo de la tolerancia puede contribuir a la adicción o fármaco-dependencia por el incremento de las dosis para sentir los efectos iniciales.

La tolerancia farmacológica puede definirse como un decremento de los efectos de una droga sobre el curso de administraciones repetidas de la droga (Figura 1A), o la necesidad de incrementar la cantidad de la droga para mantener el nivel inicial de sus efectos (Goldstein, Aronow & Kalman, 1974).

Una definición de tolerancia con mayor precisión cuantitativa la aportaron Kalant, LeBlanc y Gibbins (1971) y O'Brien (1980). Ellos consideran que la tolerancia es la reducción de la acción de la droga después de un tratamiento crónico el cual induce un cambio paralelo hacia la derecha de la curva semilogarítmica dosis-respuesta (Figura 1B).

Cabe mencionar que una droga produce una constelación de efectos de los cuales se genera tolerancia a ciertos efectos con mucha mayor rapidez que a otros efectos de la misma droga. También habrá efectos ante los cuales no se desarrolle tolerancia (Kalant et al., 1971; O'Brien, 1980).

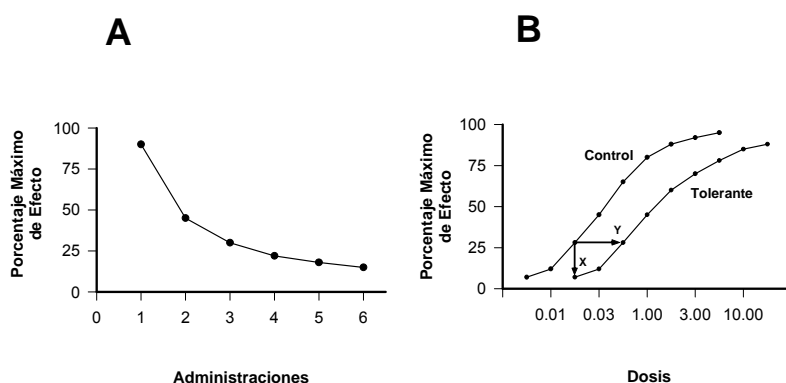


Figura 1. Representación gráfica de la tolerancia farmacológica. En A se muestra la correlación entre el número de administraciones (abscisa) y el efecto de la droga expresado como porcentaje del efecto máximo (ordenada). Se observa el efecto inicial de una droga y en administraciones subsecuentes los efectos de ésta decretan paulatinamente. En B se muestra la curva dosis-respuesta de las diferentes administraciones de una droga; en la ordenada se señala el porcentaje máximo del efecto, en la abscisa, el logaritmo de la dosis. Se presentan dos curvas, la primera (control) que corresponde a la administración de una droga en una sola dosis para cada grupo en una sola ocasión. La segunda curva (tolerante) representa la administración de una droga en una dosis fija para cada grupo suministrada en varias ocasiones. "x" señala la disminución de los efectos a una dosis fija cuando es aplicada en varias ocasiones, "y" señala el incremento de la dosis para obtener los efectos iniciales.

Tipos de Tolerancia

Tradicionalmente, las disciplinas biomédicas, particularmente la farmacología, han interpretado la tolerancia en términos de los cambios fisiológicos y/o neuroquímicos que ocurren en un organismo como resultado de la administración crónica de una droga.

Desde esta perspectiva, los farmacólogos han identificado inicialmente al menos tres tipos de tolerancia: *la tolerancia farmacocinética o disposicional*, definida como los cambios en las propiedades farmacocinéticas del agente farmacológico en el organismo. Esto es, cambios en la absorción, distribución, excreción y metabolismo produciendo una reducción en la intensidad y duración de contacto entre una droga dada y el órgano en el cual ejerce su acción característica (Goldstein, et al., 1974; Jaffe, 1980; Kalant, et al., 1971; Meyers, Jawetz & Goldfien, 1980; O'Brien, 1980).

La tolerancia farmacodinámica o funcional, se refiere a los cambios adaptativos dentro de los sistemas afectados, de tal suerte que la respuesta se reduce en presencia de la misma concentración de la droga; involucra un cambio homeostático o compensatorio en las neuronas afectadas por la droga, lo que lo hace menos sensible a éstas (Goldstein, et al., 1974; Jaffe, 1980; Kalant, et al., 1971; Meyers, et al., 1980; O'Brien, 1980).

Por último, *la tolerancia conductual* hace referencia a los cambios en la respuesta hacia las drogas debidos a mecanismos de comportamiento, esto es, supone la adquisición de nuevas habilidades o funciones para reemplazar aquellas que han sido deterioradas por la droga (Blackman & Sanger, 1978). Por ejemplo, Branch y Sizemore (1987) llevaron a cabo un experimento en el cual cuatro monos privados de comida fueron entrenados a emitir una secuencia compleja de respuestas. La secuencia involucraba presionar teclas de acuerdo al orden que se estableció con colores que iluminaban cada tecla, se encadenaron de dos a cinco respuestas y una vez que completaron la secuencia se les reforzaba con comida. Después se les administraron dosis de cocaína (0.1-1.7 mg/kg) lo cual produjo un decremento en las cadenas de respuesta dependientes de la dosis y en la precisión de la respuesta a lo largo de la cadena. Tres de los monos fueron expuestos a la administración diaria de una dosis mayor de cocaína, primero después de la sesión diaria y después antes de la sesión. La administración diaria post-sesión no alteró la curva dosis-efecto, pero la administración antes de la sesión indicó el desarrollo de tolerancia conductual. En todos los casos, la tolerancia fue acompañada por un incremento en la frecuencia del reforzamiento relativa a la frecuencia

observada seguida de la administración aguda. La omisión de la dosis diaria durante la administración de la droga antes de la sesión resultó en una ejecución cercana a los niveles de control original indicando esencialmente efectos de no abstinencia. Los resultados ilustran la importancia de los factores conductuales en el desarrollo de tolerancia a la cocaína en primates.

Medidas de Tolerancia

La adicción a las drogas es un fenómeno complejo en el que inciden una gran diversidad de aspectos situacionales, motivacionales, cognitivos, emocionales, conductuales, de personalidad y biológicos. Por todo ello, resulta difícil de evaluar o medir la adicción de manera completa por tratarse de un fenómeno multidimensional complejo.

La tolerancia es uno de los fenómenos estrechamente vinculados con la adicción y su medición depende de la naturaleza de la droga, ya que una droga puede provocar varios efectos y la tolerancia puede desarrollarse a uno o a todos los efectos, por lo que el método de cuantificación de la tolerancia depende del efecto de interés y del tipo de droga con el que se trabaje. Asimismo, se debe considerar que la tolerancia no se desarrolla a igual tasa para todos los efectos producidos por ésta (Kalant, et al., 1971; Rankin, Hodgson & Stockwell, 1980).

Las medidas más frecuentemente empleadas son las fisiológicas como la temperatura corporal o de la piel, los cambios en la tasa cardiaca, presión arterial, niveles de droga en sangre, entre otras. Las conductuales evalúan cambios en la ejecución motora, cambios en los procesos de discriminación, elección, la propia conducta de consumo, el número de veces que se consume, así como la frecuencia con la que se consume (Rankin, et al., 1980).

Adicionalmente, se ha tratado de investigar si los efectos subjetivos producidos por las drogas pueden desarrollar tolerancia, para lo cual se han venido utilizando diferentes escalas en las que el participante califica su situación en diferentes dimensiones tales como deseo, síndrome de

abstinencia, percepción de los efectos de la droga y dificultad para resistirse al consumo. La lógica que siguen las escalas de evaluación de efectos subjetivos se basa en la presentación de una serie de estímulos condicionados ante los cuales el participante evalúa diferentes situaciones, como son su estado físico, sus afectos o estados de ánimo con datos sobre su frecuencia (nada-ocasional-diario) e intensidad (ausente-media-fuerte). También se ha utilizado la propia conducta de consumo como medida indirecta de tolerancia o en otros casos, la medida se ha centrado en el auto-informe (West & Schneider, 1987).

En general, Kalant, et al. (1971) sugieren que un buen método es aquel que produce medidas que sean sensibles a pequeños incrementos de dosis de droga; que sean reproducibles y estables; que permitan la identificación y análisis de los componentes de la respuesta afectada por la droga y que sea una variable continua más que una discreta.

Mecanismos de acción de la nicotina y el alcohol

Para ejemplificar estos procesos en el siguiente apartado se mencionan los mecanismos de acción de las drogas que se utilizaron en esta investigación y la relación de estos mecanismos con el desarrollo de tolerancia. Asimismo, se hará énfasis en la interacción que existe entre estas dos drogas especialmente por los efectos que producen en el sistema cardiovascular.

Nicotina

La nicotina es una droga psicoactiva y un reforzador conductual capaz de producir severa dependencia en el consumidor. Actúa según la dosis, a dosis bajas mejora la capacidad mental, sobre todo la concentración, mientras que a dosis altas tiene un efecto sedante al actuar como depresor (Micó, Moreno, Roca, Rojas & Ortega, 2000).

Farmacocinética de la nicotina

La absorción de la nicotina se inicia muy lentamente en las membranas biológicas de la boca, en función de la ionización de su pH (potencial de hidrógeno). Cuando el humo del tabaco alcanza las pequeñas vías respiratorias y los alvéolos pulmonares, la nicotina se absorbe rápidamente, independientemente del pH del humo. Por lo tanto, las concentraciones de nicotina en sangre aumentan rápidamente mientras se está fumando y alcanzan un máximo cuando se acaba el cigarro. En siete segundos, una cuarta parte de la nicotina llega al cerebro, a través de la arteria pulmonar. Después, la nicotina se distribuye extensamente de la sangre a los tejidos corporales, con un volumen de distribución que depende del peso corporal. La captación de nicotina por parte del cerebro es rápida e intensa, de acuerdo con el máximo alcanzado en las concentraciones arteriales. De este modo, las concentraciones en sangre decrecen 20 o 30 minutos después de la administración de la droga, debido a la captación periférica de los tejidos. Por este motivo, la concentración de nicotina en el cerebro no corresponde con la concentración venosa ni en el tiempo ni en la magnitud (Molero & Muñoz, 2005).

La vida media de distribución de la nicotina en el cerebro es de unos 8 minutos y su vida media de eliminación está en torno a las 2 horas, lo que determina el tiempo de acción de esta sustancia en el sistema nervioso central (SNC). Finalmente, la actividad renal permite excretar la nicotina, aunque ésta puede, en función del pH de la orina, reabsorberse por las paredes de la vejiga. Cuando el pH de la orina es ácido, la nicotina se ioniza y se reabsorbe poco. En cambio, cuando el pH es alcalino (como ocurre en determinadas infecciones), puede haber una reabsorción significativa.

La investigación acerca de la psicofarmacología de la nicotina ha mostrado un gran mosaico de efectos en el SNC inducido por la administración aguda o crónica de esta sustancia. De entre ellos cabe destacar sus posibles acciones ansiolíticas, antidepresivas y neuroprotectoras. Esta sustancia puede provocar taquicardia, vasoconstricción periférica, activación y/o depresión del SNC; menor capacidad funcional cardíaca y otras alteraciones

cardiovasculares, aumento de la presión arterial, incremento de plaquetas en sangre y apoplejía. También parece ejercer cierto efecto anoréxico, al reducir la ingestión de alimentos dulces y de altas calorías. Éstas y otras respuestas motivacionales se han atribuido a la acción de la nicotina sobre el nervio vago en el mecanismo de señalización hacia el hipotálamo (González, 2002; Molero & Muñoz, 2005).

La nicotina se metaboliza en el hígado por medio de la enzima del citocromo P-450 (CYP); esta enzima tiene la función de eliminar sustancias que no son sintetizadas por el propio organismo. En el hombre el 70-80 % de la nicotina es metabolizada por la enzima CYP2A6; el primer metabolito hepático de la nicotina es la cotinina y la óxido-N-nicotina. Parece que los varones fumadores eliminan más rápidamente la nicotina que las mujeres fumadoras. Una mayor rapidez en la eliminación puede incrementar la necesidad de consumir nicotina, en un intento de igualar los efectos que se obtendrían con una tasa de eliminación menor. Alrededor del 70% del volumen sanguíneo en el hígado queda libre de nicotina, de modo que toda actividad que pueda modificar el flujo sanguíneo hepático, como por ejemplo la relacionada con las comidas, las posturas, el ejercicio u otras drogas, tiene un efecto significativo en el metabolismo de la nicotina. Dado que la vida media de eliminación de la nicotina es de 2 horas aproximadamente, sus concentraciones en sangre pueden acumularse, incluso en fumadores con una frecuencia moderada (Frías, Hierro, Jiménez, Moreno & Ruiz, 2007; González, 2002).

Farmacodinamia de la nicotina

La nicotina ejerce acciones complejas tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico (SNP), en donde se une a receptores específicos que según su localización, efectos celulares y efectos funcionales, son conocidos como receptores de tipo muscular y receptores de tipo neuronal; la acetilcolina es el agonista de los dos tipos de receptores. Su principal mecanismo de acción se basa en la activación de receptores colinérgicos de tipo nicotínico, ubicados en diversas partes del SNC y SNP, pero, sobre todo, en el haz prosencefálico medio, que va desde el área tegmental ventral (ATV),

el núcleo accumbens (NAcc) y a la corteza prefrontal. Estas vías son fundamentalmente dopaminérgicas y se conocen como circuitos de la recompensa del cerebro (Abood, Lowy & Booth, 1979; Carlson, 2002; Micó, et al., 2000).

Esta sustancia ejerce su acción a través de los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nACh) de las neuronas. La nicotina imita al neurotransmisor acetilcolina, que suele acoplarse a canales iónicos de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺) y, de ese modo, provoca que las neuronas liberen abundante dopamina.

La nicotina no incrementa directamente la actividad dopaminérgica en el NAcc, sino que lo hace a través de la estimulación de receptores nicotínicos situados en las neuronas dopaminérgicas del ATV. Estos receptores nicotínicos se bloquean durante un intervalo de tiempo una vez que han sido estimulados por la nicotina, y no pueden volver a ser estimulados ni por la nicotina ni por la propia acetilcolina durante ese período. Por este motivo, los efectos de la nicotina sobre la actividad dopaminérgica en el NAcc son más sutiles o limitados, que los de otros estimulantes mayores como la cocaína o la anfetamina. Por lo tanto, el tabaco produce excepcionalmente un aumento inicial en la liberación de dopamina de manera indirecta (que lleva asociado un estado placentero), un receso corto (tolerancia aguda) y una nueva subida cuando los receptores de la acetilcolina vuelven a ser sensibles (Molero & Muñoz, 2005). De este modo, el sistema mesolímbico de la dopamina se estimula en cada uno de los distintos estados sucesivos por la acción de la nicotina. Dado que la nicotina no se degrada enzimáticamente en el espacio sináptico, como la acetilcolina, los receptores pueden volver a estimular después de su desensibilización, repitiéndose el proceso hasta que la nicotina es eliminada por los riñones aproximadamente al cabo de 2 horas (Carlson, 2002; Otero & Ayesta, 2004; Smolka, Budde, Karow & Schmidt, 2004).

La nicotina se une selectivamente a los receptores de acetilcolina en los ganglios autónomos, la corteza adrenal y el cerebro. Provoca en el SNC un efecto estimulante sobre la vigilancia, alerta y rendimiento cognitivo (a dosis bajas), y un efecto reforzador o de recompensa sobre el sistema límbico, mediado por la vía neuronal del placer (a dosis elevadas). La administración

intravenosa activa los sistemas neurohormonales, con liberación de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopresina, beta endorfina y hormona del crecimiento. Los efectos cardiovasculares de la nicotina incluyen vasoconstricción periférica, taquicardia e hipertensión (Carlson, 2002; Picciotto & Corrigall, 2002).

La nicotina también es un poderoso activador del locus coeruleus, un núcleo eminentemente noradrenérgico, implicado en los estados de ansiedad y respuestas emocionales. La activación de estos receptores por parte de la nicotina causa la liberación de norepinefrina que lleva a una activación y despertar generalizado del cerebro, aumento de la agudeza mental, concentración, mejoramiento de la capacidad de memoria y habilidad intelectual, y aumento de la habilidad para resolver problemas. Además, la norepinefrina reduce el apetito, lo que contribuye a que los fumadores tengan menor peso que los no-fumadores. (Carlson, 2002; Nerín, 2002; Otero & Ayesta, 2004; Picciotto & Corrigall, 2002; Micó, et al., 2000).

La estimulación del sistema cannabinoide se ha implicado recientemente en las propiedades reforzadoras de la nicotina. Mediante el paradigma de condicionamiento espacial se ha demostrado que la co-administración de dosis sub-efectivas de tetrahidrocannabinol (THC) y nicotina induce efectos reforzantes, lo que sugiere una capacidad sinérgica de ambas drogas para inducir efectos adictivos. Estudios realizados en ratones *knockout* también han investigado la participación de los receptores cannabinoideos CB1 en los efectos reforzantes de la nicotina. Así, se ha descrito una supresión de la preferencia espacial inducida por nicotina en los ratones mutantes, lo que indica que el receptor CB1 es esencial para la manifestación de los efectos reforzantes de la nicotina. Posteriores estudios farmacológicos han corroborado el papel crucial de los receptores cannabinoideos CB1 para la manifestación de los efectos gratificantes de la nicotina. En este sentido, se ha descrito que el bloqueo farmacológico de los receptores CB1 con el antagonista selectivo rimonabant suprime la respuesta de condicionamiento espacial inducida por nicotina, además de disminuir de manera importante la auto-administración de dicha droga en ratas (Valjent, Mitchell, Besson, Caboche & Maldonado, 2002).

Alcohol o Etanol

El alcohol es un término con el que regularmente se designa a una droga psicoactiva que es similar en muchos aspectos a los compuestos sedantes – hipnóticos, con la diferencia de que su uso generalmente es recreativo más que médico. Ejerce su principal acción sobre el SNC.

Los efectos del alcohol etílico o etanol después de una ingesta aguda se caracterizan por la vasodilatación periférica (lo que produce una sensación de calor corporal y enrojecimiento), disminuye la agudeza visual, el sabor y la capacidad para percibir olores. Decrece también la sensibilidad al dolor y afecta las funciones motoras, como la dificultad de estar de pie o caminar. A nivel de las funciones cardiovasculares, eleva la tasa cardiaca y la presión arterial. Asimismo, se presenta un deterioro de la memoria a corto plazo y procesos de aprendizaje viso-espacial, se presentan lagunas mentales (periodos de amnesia) y diuresis (Estruch, 2002).

Si el consumo es crónico puede conducir a la desnutrición y a la degeneración fisiológica crónica, produciendo enfermedades como la cirrosis. Afecta de manera importante al SNC provocando un deterioro del funcionamiento cognitivo. En el hígado produce cirrosis, y la cirrosis a su vez provoca la formación de várices esofágicas. En el sistema cardiovascular, es el responsable de enfermedades del corazón como enfermedad coronaria, debilitamiento del músculo cardiaco, entre otras. Se incrementa la susceptibilidad de contraer enfermedades infecciosas, así como aumenta el riesgo de padecer gastritis y pancreatitis. En general, aumenta el riesgo de cáncer oral, de lengua, faringe, laringe, esófago, estómago, hígado, pulmón, páncreas, colon y recto (Estruch, 2002; Julien, 2002).

Farmacocinética del alcohol o etanol

Ya que el alcohol es soluble en agua y en lípidos se difunde fácilmente a través de las membranas biológicas. Se absorbe rápidamente por el estómago (20-25%) y por el intestino delgado (75-80%). Entre los aspectos que modifican

la absorción se encuentran la concentración del alcohol ingerido, si el estómago tiene o no alimento y la calidad del alimento. Con el estómago vacío, el alcohol alcanza su nivel máximo en sangre entre 30 y 90 minutos. Con el estómago lleno puede haber un retraso o demora considerable (Aragón, Miquel, Correa & Sanchis-Segura, 2002; Estruch, 2002; Julien, 2002).

El alcohol se distribuye con uniformidad por todos los tejidos y líquidos del cuerpo, incluso la placenta es permeable al alcohol. La concentración del alcohol en sangre dependerá de la cantidad de alcohol ingerido, el ritmo al que se ha bebido, la velocidad de la absorción, el peso corporal de la persona y porcentaje de agua corporal total (Estruch, 2002).

En relación al metabolismo y excreción, el 5-10% del alcohol se elimina por el aliento, orina, sudor o leche materna (sin metabolizar). La cantidad de alcohol excretada en la orina, exhalado por los pulmones o perdido en la respiración, representa menos del 10% del total ingerido. El restante 90% (o 95%), en su mayoría es metabolizado en el hígado y el 5% en los pulmones (Estruch, 2002; Julien, 2002).

El proceso de metabolismo del alcohol se lleva a cabo a través de tres reacciones principalmente. La primera es iniciada por la enzima llamada alcohol deshidrogenasa, la cual convierte al alcohol en acetaldehído; el acetaldehído se encuentra en niveles elevados durante la intoxicación con etanol y es el responsable de la mayor parte de los efectos, entre los que se pueden mencionar, la vasodilatación asociada a incrementos de temperatura cutánea, efectos subjetivos de calor, euforia y rubor facial, incrementa la tasa cardiaca y respiratoria, disminuye la presión sanguínea, produce resequedad de la mucosa bucal y de la garganta, reacciones alérgicas, náuseas y dolores de cabeza; cuando se encuentra en una concentración mayor por la ingesta crónica, el acetaldehído provoca toxicosis, lo que puede provocar desde un coma profundo hasta la muerte por falta de respuesta en el centro respiratorio. Este metabolito es también responsable de algunos efectos psicofarmacológicos, como cambios en las tasas de unión de diferentes subtipos de receptores GABAérgicos, NMDA y acetilcolina y promueve la

liberación de noradrenalina, serotonina y dopamina en terminales del SNP y SNC.

En la segunda reacción, la enzima alcohol deshidrogenasa ayuda a convertir el acetaldehído a ácido acético y la tercera reacción es la descomposición del ácido acético para formar dióxido de carbono y agua, liberando energía (calorías), esto es lo último que el cuerpo elimina. El ritmo del metabolismo es constante en el tiempo. En sujetos con una función hepática normal se metabolizan aproximadamente 10 ml del alcohol por hora. Si se ingiere un volumen superior, el alcohol se empieza a acumular en la sangre, y por tanto en el cerebro, por lo que sus efectos aumentan (Aragon, et al. 2002; Estruch, 2002; Julien, 2002).

El consumo crónico de alcohol lleva a un conjunto de cambios en el metabolismo de lípidos en el hígado referido como “hígado alcohólico graso”. Esta condición se caracteriza por un incremento en el peso del hígado, la acumulación de triglicéridos y cambios en la expresión de los genes que están involucrados en el metabolismo de lípidos. Los sistemas enzimáticos que degradan al alcohol se encuentran más activos y por lo tanto pueden metabolizar la sustancia con mayor rapidez. La capacidad metabólica de bebedores habituales parece ser mayor que en bebedores no habituales. Esta diferencia parece depender de la inducción del sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS por sus siglas en inglés, localizado en el retículo endoplásmico de las células) en los bebedores habituales, como respuesta a la presencia crónica del alcohol. El MEOS contribuye en un 3-8% al metabolismo. Sin embargo, después del consumo crónico los valores alcanzan más del 22% (Aragon, et al., 2002; Estruch, 2002).

Farmacodinamia del etanol

El alcohol ejerce sus efectos depresivos en el SNC al disolverse en las membranas lipídicas y perturbar la función de los canales de iones y otras proteínas. Actualmente se considera que los efectos del alcohol se ejercen sobre los canales de iones activados por aminoácidos tanto excitadores

(glutamato) como inhibidores (GABA) (Ayesta, 2002; Estruch, 2002; Julien, 2002).

Con respecto a los receptores GABA, particularmente los receptores GABAA, éstos tienen la capacidad (como los barbitúricos y las benzodiazepinas) de incrementar la inhibición sináptica mediada por GABA y los flujos de cloruro. El alcohol inhibe también la función del glutamato sobre su receptor NMDA (N-metil D-aspartato). La actividad de los receptores NMDA está implicada en el aprendizaje. Dichos receptores también participan en otros efectos del alcohol como la pérdida de memoria asociada con la intoxicación, el daño cerebral provocado por el consumo crónico y el efecto rebote responsable del comportamiento hiperactivo durante la retirada. El etanol reduce la liberación de glutamato en el hipocampo alterando la memoria espacial. La pérdida de efectividad en los receptores y la disminución de liberación de neurotransmisores podrían generar pérdida de memoria transitoria durante la intoxicación (Diamond & Gordon, 1997). Además el alcohol inhibe la liberación de acetilcolina en el SNC lo que produce un efecto anticolinérgico. De ahí sus efectos amnésicos ya que los mecanismos colinérgicos son también necesarios para el aprendizaje y la memoria. Por lo tanto, esto contribuye al déficit cognitivo (Ayesta, 2002; Julien, 2002; Rengifo, Tapiero & Spinel, 2005).

La acción agonista GABA del alcohol puede estar vinculada con los efectos positivos de las drogas. El abuso potencial del alcohol provoca que aumente la acción del sistema de neurotransmisión de dopamina. Particularmente en la proyección dopaminérgica en el ATV, el NAcc y de la corteza prefrontal (Rengifo, et al., 2005).

Harris, Brodie y Dunwiddie (1992) postularon que los efectos excitatorios del etanol sobre la neurona de la dopamina en el ATV podrían ser resultado de la inhibición de una interneurona inhibitoria mediante la vía de receptores GABAA. También otros autores señalaron que el alcohol puede actuar directamente sobre las neuronas dopaminérgicas al incrementar su descarga de manera indirecta vía una interneurona GABAérgica (Ayesta, 2002; Enoch, 2008; Grobin, Matthews, Devaud & Morrow, 1998; Rengifo, et al., 2005).

Los receptores GABA_A, que son estimulados por el alcohol, activan los canales iónicos, permitiendo el paso de iones cloro hacia el interior de la neurona, provocando hiperpolarización. Con el consumo crónico de etanol, hay decremento en la expresión de la subunidad $\alpha 1$ (RNAm y proteína). Se incrementa la expresión de la subunidad β , así como cambios en la expresión de otras subunidades (decrementos en $\alpha 3$ e incrementos en $\gamma 3$ y en $\alpha 6$). Todos estos cambios podrían tener efecto sobre la capacidad del alcohol para producir respuestas GABAérgicas (Ayesta, 2002; Enoch, 2008; Grobin, et al., 1998; Rengifo, et al., 2005).

El alcohol es también un potente inhibidor de la función de un subtipo de receptor del glutamato: N – metil – D – aspartato (NMDA) que al inhibirlo produce un decremento en la frecuencia de los cambios iónicos de apertura (iones sodio). El papel de tal acción y el resultado de la adaptación del receptor permiten explicar el desarrollo de la dependencia física (Ayesta, 2002; Julien, 2002).

La activación de los receptores NMDA permiten la entrada de iones calcio, despolarizando la membrana. Con el consumo crónico, la subunidad proteica del receptor NMDA incrementa sus niveles en varias áreas cerebrales, que contribuyen a la generación de tolerancia a los efectos del alcohol (Hoffman & Tabakoff, 1996; Khanna, Shah, Weiner, Wu & Kalant, 1993).

Un consumo agudo de alcohol aumenta la actividad GABAérgica y reduce la actividad glutamatérgica y de otros aminoácidos excitadores sobre los receptores NMDA. Cuando la alcoholización se prolonga el organismo se adapta a la presencia constante del alcohol disminuyendo la actividad del sistema GABAérgico y aumentando la del sistema glutamatérgico. La neurona se vuelve más excitable con el fin de corregir los efectos depresores del alcohol (Hoffman & Tabakoff, 1996; Khanna, et al., 1993).

Varios autores han postulado la existencia en el SNC de diferentes sistemas enzimáticos capaces de metabolizar el etanol. El complejo enzimático

MEOS, particularmente el citocromo CYP4502E1, tiene una mayor importancia como responsable de la oxidación cerebral del etanol en acetaldehído. Su distribución cerebral no es uniforme, concentrándose sobre todo en las células de la corteza cerebral, células de purkinje y granulares del cerebelo, el giro dentado y el hipocampo.

Sólo muy pequeñas cantidades de etanol son oxidadas en el cerebro, pero suficientes para producir acetaldehído, lo que tiene importantes consecuencias funcionales, como la aceleración de la lipoperoxidación y posiblemente efectos tóxicos del etanol y la alteración de las membranas neuronales (Ayesta, 2002; Estruch, 2002; Hoffman & Tabakoff, 1996).

El sistema catalasa-peróxido de hidrógeno se halla presente y activo en el SNC; existen pruebas indirectas de la oxidación del etanol a acetaldehído a través de este sistema. La catalasa se sitúa fundamentalmente en los cuerpos de las neuronas catecolaminérgicas del tronco del encéfalo y también en ciertos tipos de glía de esas áreas, por lo que el número de células neuronales con alta concentración de catalasa es muy pequeño en comparación con el total de neuronas del cerebro (Ayesta, 2002; Estruch, 2002). A pesar de la baja producción de acetaldehído producido por la catalasa, existe evidencia de que puede provocar cambios en la fisiología y la actividad de determinados grupos neuronales (Ayesta, 2002).

Interacción nicotina – alcohol en el sistema cardiovascular

Un consumidor de una droga generalmente es usuario de otras drogas. La ingesta de alcohol y el fumar cigarros de tabaco están fuertemente asociados. Estudios clínicos indican que a los pacientes diagnosticados con dependencia al alcohol es común que sean diagnosticados también como dependientes a la nicotina (Drobles, 2002).

Hay muchas formas en las cuales el alcohol y la nicotina pueden interactuar; por ejemplo, a nivel cardiovascular, en parte por la liberación de catecolaminas adrenales, la nicotina produce taquicardia, aumento de la

presión arterial, de la contractilidad cardíaca y del consumo de oxígeno miocárdico; también produce vasoconstricción periférica (Carlson, 2002; Molero & Muñoz, 2005; Picciotto & Corrigan, 2002).

De manera similar, los efectos iniciales de dosis altas o los efectos de dosis bajas del alcohol después de una ingesta aguda se caracterizan por la vasodilatación periférica, lo que produce una sensación de calor corporal y enrojecimiento, disminuye la agudeza visual, el sabor y la capacidad para percibir olores. A nivel de las funciones cardiovasculares, eleva la tasa cardíaca y la presión arterial; estos y otros efectos son provocados en su mayor parte por el acetaldehído (Estruch, 2002). Si el consumo es crónico, contribuye a enfermedades del corazón como enfermedad coronaria, debilitamiento del músculo cardíaco, entre otras (Estruch, 2002; Julien, 2002).

El consumo de alcohol y tabaco ha sido asociado a una amplia variedad de enfermedades cardiovasculares, aunque esta asociación incluye tanto efectos perjudiciales como efectos potencialmente benéficos (en bebedores moderados y esporádicos). El consumo de tres o más copas por día y de una cantidad similar de cigarrillos, puede estar asociado a alguna forma de enfermedad cardiovascular. Un ejemplo de efectos adversos incluye el incremento en la presión arterial y los niveles de triglicéridos en la sangre y un alto riesgo de fallas en el corazón. Existe poca evidencia de que las dos drogas actúen sinérgicamente o que sus efectos son independientes. En el mejor de los casos, dado que el alcohol y el cigarrillo son usados juntos y en exceso, se ha encontrado que sus efectos son mayores juntos que cada uno por separado (Mukamal, 2006).

Varios estudios han examinado la relación entre el incremento de receptores nicotínicos del cerebro y el desarrollo de tolerancia a efectos selectivos tanto conductuales como fisiológicos provocados por el uso de diferentes dosis de nicotina así como la exposición crónica al alcohol, los datos sugieren que tanto la exposición crónica a la nicotina como al alcohol podrían provocar una sobrerregulación de los receptores nicotínicos paralelo al desarrollo de tolerancia.

Collins, Burch, De Fiebre y Marks (1988) encontraron que la sobrerregulación de los receptores nicotínicos ocurre porque la nicotina induce una activación inicial seguida por un periodo de desensibilización de dichos receptores. El etanol podría interactuar de manera indirecta con los receptores nicotínicos al estabilizarlos ya que son altamente afines. El etanol podría interactuar con la nicotina perturbando la función de los receptores nicotínicos y el incremento de fumar cigarros podría estar relacionado a la cantidad del bloqueo funcional de estos receptores inducido por el etanol.

Si el alcohol estabiliza los receptores nicotínicos desensibilizados, se podría suponer que el uso conjunto del tabaco y el alcohol podrían tener efectos similares sobre los receptores nicotínicos. Collins, et al., (1988) además señalaron que la tolerancia al alcohol se debe en parte a la alteración del número de receptores nicotínicos o su función ya que encontraron que los animales tolerantes a la nicotina tienen un mayor número de receptores nicotínicos que animales que no son tolerantes y que la tolerancia al alcohol podría ser debida en parte a la alteración del número de receptores nicotínicos o su función. Si este es el caso, parecería razonable anticipar que podría existir tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol, aunque sólo para ciertos efectos (tasa cardiaca, respuesta galvánica de la piel).

Lo anterior sugiere que algunos efectos de la nicotina y el etanol podrían estar mediados por los mismos mecanismos. Confirma esta sugerencia la observación de que el consumo crónico del etanol conduce al desarrollo de tolerancia al etanol y tolerancia cruzada a algunos efectos de la nicotina (Collins, et al., 1988).

EL PAPEL DE LOS PROCESOS ASOCIATIVOS EN LA MANIFESTACION DE RESPUESTAS INDUCIDAS POR DROGAS

Estudios Iniciales

El condicionamiento pavloviano implica un proceso mediante el cual un estímulo originalmente irrelevante se asocia con algún evento motivacionalmente importante por lo que adquiere la capacidad de provocar también una reacción similar a la generada por el estímulo relevante. La magnitud de la respuesta condicionada (RC) puede medirse como una función del número de veces que se presentan juntos el estímulo incondicionado (EI) y el estímulo condicionado (EC). La RC no aparece repentinamente con toda su fuerza, sino que su fuerza se incrementa gradualmente con la repetición (Mackintosh, 1974).

Por definición, el EI es un evento que desencadena en el organismo una reacción refleja, no aprendida (Froufe, 2004). En otras palabras, el EI provoca ciertas respuestas que pueden involucrar órganos inervados ya sea por el sistema nervioso autónomo o esquelético. También es posible producir respuestas incondicionadas seccionando quirúrgicamente el sistema nervioso periférico y estimulando directamente al cerebro o la médula espinal. Estos reflejos son conexiones causales regulares entre ciertos estímulos externos definidos actuando sobre el organismo y sus reacciones necesarias. Tales reflejos son innatos y los estímulos que los ponen en acción actúan, en general, por sus propiedades físicas y químicas (Domjan, 2003).

A diferencia del reflejo innato en el que la acción del EI se da sobre la base de sus propiedades físico-químicas y la vía para la acción está completa y previamente establecida, en el caso del EC la vía tiene que ser establecida y completada por el sistema nervioso para la formación del mecanismo reflejo nuevo (Domjan, 2003). Un nuevo reflejo se forma bajo condiciones fisiológicas específicas. Para llevar a cabo con éxito un experimento de condicionamiento clásico, hay que seleccionar con cuidado el EC que se empleará, tomando en consideración al menos, que sea lo suficientemente intenso para "llamar la

atención" del sujeto y sobresalir del contexto conforme a su medio ambiente, así como procurar que no sea tan intenso como para provocar reacciones defensivas por parte del sujeto experimental o en su caso sea tan fuerte como para provocar la formación de un reflejo absoluto y convertirse en un EI (Domjan, 2003; Froufe, 2004).

La RI es la reacción refleja provocada automáticamente por el EI; hay muchas reacciones que son susceptibles de ser condicionadas, como la tasa cardíaca, la respuesta electrodérmica, presión arterial, la temperatura corporal, el nivel de glucosa en la sangre, los efectos producidos por numerosas drogas así como otras reacciones vegetativas, mediadas fundamentalmente por el sistema nervioso autónomo (Froufe, 2004; Pavlov, 1927).

La RC es el fenómeno que se produce como resultado de los procedimientos de condicionamiento. Se define como una reacción desencadenada por el EC, que en muchos casos es similar a la RI (Froufe, 2004). Recibe el nombre de "condicionada" por presentarse después de haberse dado la condición del aprendizaje, de la experiencia de la asociación entre estímulos. Este concepto, sin embargo, se refiere específicamente a alguno de los aspectos mensurables de la conducta del organismo en estudio. El condicionamiento pavloviano ha desarrollado estrategias de investigación que buscan medidas que puedan ser tomadas en forma repetida y confiable. La adquisición de la RC puede medirse a través de diversos parámetros, entre los que destacan la latencia, frecuencia, magnitud y amplitud, entre otros.

Aunque al principio se pensaba que sólo las reacciones vegetativas eran susceptibles de condicionarse clásicamente, se ha observado que también las respuestas esqueléticas pueden condicionarse (Domjan, 2003; Froufe, 2004; Pavlov, 1927). De ahí que haya una amplia diversidad de respuestas que son susceptibles de condicionarse. Para los propósitos de esta investigación se enfatizará sólo en aquellas que son producidas por las drogas como los cambios en la tasa cardíaca, la respuesta electrodérmica, presión arterial, la temperatura corporal, el nivel de glucosa en la sangre, entre otros efectos.

Los primeros estudios donde se utilizaron drogas como estímulos incondicionados fueron realizados en el laboratorio de Pavlov (1927). En uno de sus experimentos, se le inyectó a un perro una pequeña dosis de apomorfina después de la presentación de un sonido agudo. Lo que Pavlov y sus discípulos observaron fue que el animal se puso intranquilo, comenzó a relamerse y a presentar una abundante secreción salival junto con algunos movimientos parecidos a los del acto de vomitar.

Después de varias repeticiones de sonido-apomorfina, bastaba con presentar el sonido durante un periodo de tiempo corto para que se produjera la reacción descrita, aunque en menor magnitud. En otro experimento a un animal se le aplicaron en varias ocasiones inyecciones subcutáneas de morfina lo que le produjo náusea, salivación, vómito y posteriormente sueño. Los investigadores observaron que después de algunos ensayos, bastaba que el animal se diera cuenta de los preparativos de la inyección para que se produjeran los síntomas descritos sin la aplicación de la morfina. Llegaron a la conclusión de que los síntomas presentados por los sujetos provocados por el conjunto de estímulos externos que coincidían con el momento de la aplicación de la droga eran RCs.

Tradicionalmente, el estudio de los parámetros, operaciones y mecanismos del condicionamiento clásico se ha efectuado considerando a la RC aisladamente, tomada como el índice óptimo de manifestación conductual de dicho aprendizaje. Una de las principales teorías que han intentado explicar la naturaleza de esta respuesta ha sido la teoría de la sustitución de estímulos, que se basa en la estrecha semejanza, que a menudo se observa, entre la RC y la RI. La asociación entre el EC y EI produciría una transferencia de la capacidad excitadora del EI al EC, de modo que éste provocaría, a nivel condicionado, la misma reacción refleja que el EI. La inmensa mayoría de la investigación en condicionamiento pavloviano ha estado marcada por la suposición de Pavlov (1927) de que la respuesta condicionada provocada debe ser una especie de réplica de la respuesta incondicionada. Pero recientemente se ha descubierto que no siempre es así; en algunas situaciones la respuesta condicionada puede variar en relación con la naturaleza del estímulo

incondicionado (Siegel, 1999). Este fenómeno de aprendizaje complejo atrajo la atención de diversos investigadores a finales de la década de 1960.

Ha habido numerosos estudios que demuestran que las respuestas condicionadas farmacológicas no siempre pueden mimetizar a las respuestas incondicionadas sino que bajo ciertas circunstancias tienen un carácter "compensatorio". Por ejemplo, Siegel (1975 a) ha mostrado que la respuesta condicionada que se desarrolla después de una serie de inyecciones de insulina -que produce hipoglucemia- tiene un carácter hiperglucémico. En uno de sus experimentos (Experimento 1) empleó dos grupos de ratas las cuales fueron sometidas a cinco inyecciones subcutáneas de 50 U/kg de insulina o de un volumen equivalente de solución salina. Para el grupo experimental las inyecciones fueron de insulina y para el grupo control fueron de solución salina. Inmediatamente después de las inyecciones, ambos grupos fueron colocados en cámaras con olor a mentol. En la sexta sesión, ambos grupos fueron sometidos a administraciones de salina e inmediatamente colocados en las cámaras. Los resultados mostraron que la concentración de glucosa en sangre para el grupo experimental fue significativamente más grande que la concentración en el grupo control, lo cual evidencia una RC hiperglicémica.

Por otra parte, Woods (1976) condujo un experimento para evaluar la respuesta de hipoglucemia condicionada. Reportó que después de una serie de inyecciones de insulina en presencia de señales olfativas, las inyecciones de placebo en presencia de las señales olfativas producían un incremento en el nivel de glucosa sanguínea.

Los datos anteriores sobre la naturaleza de la RC después del condicionamiento con insulina son conflictivos y pueden ser resultado de diferencias metodológicas como la dosis de insulina empleada, el método de muestreo en sangre, el tipo de estímulos presentes en el momento de la administración de insulina entre otros. No obstante, se ha demostrado que los niveles de glucosa en sangre inducidos por la insulina pueden ser condicionados.

En estos casos, la RC muestra una dirección opuesta a la RI, compensando el desequilibrio homeostático producido por la administración del EI. Al parecer se produce una interacción RC-RI; esta interacción podría consistir en una progresiva disminución de la amplitud de la RI, lo que apunta a una nueva interpretación del condicionamiento clásico en términos puramente adaptativos, cuya función consistiría en mitigar el impacto en el organismo de ciertos estímulos, a través de la anticipación producida por las operaciones de condicionamiento.

Estudios con drogas adictivas

Mitchell, Kayan y Woods (1969) fueron pioneros en esta dirección al examinar el impacto de la experiencia en la adquisición de la tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina variando el procedimiento de prueba. Ellos condujeron una serie de experimentos con ratas a las que se les administraron inyecciones de morfina; los sujetos del grupo prueba fueron evaluados en el plato caliente antes y después de la administración de la droga, mientras que el grupo no prueba, aunque recibieron la misma cantidad de inyecciones que el otro grupo, no fueron evaluados en el plato caliente hasta el día final del experimento. El dato más importante de sus resultados es que la tasa de desarrollo de tolerancia a la morfina medida por este procedimiento es menos rápida en ratas no evaluadas sobre el plato caliente que las ratas que previamente fueron evaluadas en éste. En resumen, demostraron que el ambiente donde se evalúa la tolerancia tenía un efecto crítico ya que la tolerancia se producía si la prueba se conducía en el mismo ambiente donde se desarrolló la tolerancia. Sin embargo, si los ambientes de desarrollo y prueba de la tolerancia eran diferentes, la tolerancia no se manifestaba. Sin embargo, Mitchell y sus colaboradores atribuyeron estos resultados al posible estrés al que estaban sometidos los sujetos con el cambio de las condiciones ambientales.

Siegel (1975b) llevó a cabo una investigación con el objeto de demostrar que la tolerancia puede ser modulada por el aprendizaje de una asociación entre los efectos de la droga y los estímulos ambientales que estuvieron

presentes durante la administración crónica de la misma; para evaluar esta posibilidad trabajó una serie de cuatro experimentos. En el primero, empleó varios grupos de ratas que recibieron la misma dosis de morfina (5 mg/kg, vía intraperitoneal) en cuatro ocasiones con un intervalo entre administraciones de 48 horas. Durante la cuarta sesión se evaluó la sensibilidad al dolor después de la inyección de la droga, colocando a los sujetos en una superficie caliente (54.2°C). Los grupos difirieron únicamente en los estímulos ambientales presentados durante la administración de la morfina. El primer grupo estuvo bajo los mismos estímulos ambientales durante las cuatro sesiones. Al segundo grupo se le administró la morfina durante las tres primeras sesiones en su caja-hogar y en la cuarta sesión, la morfina se le administró en un lugar diferente. Desde una perspectiva farmacológica, los dos grupos deberían mostrar un nivel similar de tolerancia, ya que ambos grupos tenían la misma historia farmacológica. Esto es, se les administró la misma droga, la misma dosis y el intervalo entre administraciones fue el mismo. Sin embargo, los resultados que obtuvo Siegel mostraron que durante la sesión de prueba, el único grupo que mostró tolerancia fue aquel que estuvo bajo las mismas condiciones ambientales durante las cuatro sesiones.

A partir de la publicación de estos experimentos, quedó de manifiesto la idea de que la tolerancia es debida, por lo menos en parte, a procesos de condicionamiento pavloviano y que puede ser estudiada como un fenómeno asociativo, por lo que el interés en su estudio generó un creciente número de investigaciones en los cuales se emplearon drogas adictivas.

En resumen, los datos de Siegel demostraron dos aspectos importantes. El primero, que la tolerancia no es una consecuencia inevitable de la administración crónica de las drogas y el segundo, que el desarrollo de la tolerancia está influido por variables ambientales, particularmente, la historia de asociación de estímulos ambientales-administración de la droga. Siegel también sugirió que ambos mecanismos (tanto farmacológicos como de condicionamiento), no son excluyentes y que se esperaba que más de un mecanismo estuviera implicado en el desarrollo de tolerancia a una droga. Su propuesta es una explicación complementaria a las teorías farmacológicas,

asignando un papel central a los procesos asociativos pavlovianos (Siegel, 1975b, 1977).

Otros estudios

Inmunosupresión

La inmunidad denota un estado de resistencia o tolerancia a la acción de un agente patógeno que penetra al organismo de modo previo. Una reacción inmunológica consiste en la producción de proteínas específicas de la sangre o de células que reaccionan con el agente perjudicial y lo neutralizan. Se ha encontrado evidencia de que la reactividad inmunológica puede ser puesta bajo el control de ECs pavlovianos, un ejemplo son los estudios de inmunosupresión condicionada llevados a cabo por Ader y Cohen (1975) quienes sometieron a un grupo de ratas (grupo condicionado) a beber una solución con sacarina al 0.1% y enseguida se les inyectó vía intraperitoneal, 50 mg/kg de ciclofosfamida, (CFA), un inmunosupresor que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas. A un grupo control se le permitió el acceso a agua simple y posteriormente se le inyectó vía intraperitoneal 50 mg/kg de CFA. A un grupo placebo se le dio a beber agua y se le inyectó salina vía intraperitoneal. Tres días después de la fase de condicionamiento los animales fueron asignados aleatoriamente a tres subgrupos. Treinta minutos después de la inmunización con albumina sérica bovina, al primer grupo experimental (crítico) se le dio a beber sacarina y luego fueron inyectados con salina. El segundo subgrupo recibió agua y fueron inyectados también con salina (este grupo fue incluido como control de los efectos del condicionamiento). Al tercer subgrupo se le dio a beber agua y fueron inyectados con CFA para definir los efectos inmunosupresivos de la CFA. El tratamiento de los animales control en esta fase consistió en darles sacarina y después inyectarles una solución salina. El grupo placebo no se modificó. Tres días después de la inmunización, todos los grupos fueron nuevamente expuestos a la sacarina. Los resultados mostraron que los animales condicionados a la sacarina, tanto el día de la inmunización como tres días después de ésta, tuvieron un bajo nivel de anticuerpos comparado con los animales condicionados que no fueron re-expuestos a la sacarina y a los animales no condicionados y los del grupo placebo. Los

autores concluyen que los apareamientos de la sacarina con la droga inmunosupresora permitió que la sacarina pudiera provocar una respuesta inmunosupresora condicionada. Sin embargo, es conveniente señalar que los efectos obtenidos fueron pequeños en magnitud y duración aunque consistentes.

Posteriormente, Ader, Cohen y Bovbjerg (1982) llevaron a cabo un estudio para aumentar los efectos del condicionamiento de la reactividad inmunológica incrementando la dosis de CFA. Sometieron a un grupo experimental a apareamientos de una solución de sacarina con la administración de 75 mg/kg de CFA. Un grupo control fue sometido a la misma condición sólo que se le administró salina en lugar de CFA. Posteriormente el grupo experimental fue dividido en dos. Un subgrupo no fue re-expuesto a la sacarina y el otro fue sometido a la exposición de sacarina durante 10 minutos y seguido por la administración de salina. 10, 15 y 25 días después, animales seleccionados del grupo control y experimental fueron sometidos a estimulación antigénica y 4, 6 y 8 días después de esto los animales fueron sacrificados.

Los resultados mostraron varios aspectos interesantes. El primero de ellos fue parecido al resultado de la primera investigación de Ader y Cohen (1975) en el sentido de que el grupo experimental mostró una aversión a la sacarina. En segundo lugar, los animales re-expuestos al EC tenían una concentración de anticuerpos en sangre más baja que los animales no re-expuestos. Por último, los niveles de anticuerpos fueron más bajos después de 4 días de la estimulación antigénica que 6 y 8 días después. Los autores sugieren que estos resultados proporcionan evidencia adicional del papel de los procesos asociativos en la modulación de la reactividad inmunológica.

El impacto biológico y clínico del papel de los procesos asociativos en la modulación de las respuestas inmunológicas fue demostrado por el estudio de Ader, Cohen y Bovbjerg (1982) al examinar los efectos de la inmunosupresión condicionada sobre el desarrollo de lupus eritematoso sistémico, un síndrome causado por anticuerpos que surgen contra una gran variedad de antígenos de

las propias células del individuo, en particular antígenos del núcleo celular. En muchas ocasiones esta enfermedad es mortal; en ratones el tratamiento con CFA prolonga la sobrevivencia, ya que sin este tratamiento desarrollarían una glomerulonefritis letal.

El estudio consistió en someter a distintas condiciones a varios grupos de ratones hembras de aproximadamente cuatro meses de edad (a esta edad desarrollan la enfermedad autoinmune). Un grupo (C100) recibió una vez por semana durante ocho semanas, apareamientos de sacarina y 30 mg/kg de CFA. Esta condición definió los efectos de la terapia inmunosupresiva tradicional. Otro grupo (C50) recibió dos veces en cuatro semanas los apareamientos de la sacarina y la CFA y dos veces sacarina y salina. Un grupo no condicionado (NC50) recibió tratamiento de CFA y sacarina pero de manera azarosa. Otro grupo no recibió nunca la CFA; sin embargo, recibió semanalmente dosis de sacarina y la administración de salina de manera azarosa.

De los animales del grupo C50 y NC50 y controles se esperaba que manifestaran los síntomas del lupus eritematoso sistémico (hipertermia, nefritis, poliartritis, poliserositis, etc.) y murieran pronto. Sin embargo, el tratamiento con CFA semanalmente demoró el inicio de la proteinuria y prolongó la sobrevivencia de los ratones. Las comparaciones críticas entre C50 y NC50 mostraron que el grupo C50 desarrolló la proteinuria más lentamente que el grupo NC50. Resultados muy similares se obtuvieron con la letalidad.

Los datos mencionados han sido confirmados y extendidos en varias ocasiones y bajo una gran variedad de condiciones experimentales, documentando la influencia de factores asociativos en la alteración de respuestas inmunoregulatorias (Véase revisión de Ader & Cohen, 1993).

Significado funcional de la RC

Un aspecto que sigue siendo de interés central para los investigadores en el área de aprendizaje asociativo hace referencia al valor funcional del aprendizaje en el condicionamiento pavloviano; dicho valor debe ser demostrado en términos de la adaptación de la conducta, debe servir de base para la comprensión de la complejidad de la conducta humana y de otras especies, así como fundamento de la comprensión de las relaciones entre la conducta y el sistema nervioso. Básicamente, el conocimiento predictivo que guía el comportamiento de los individuos (animales o humanos) en situaciones de condicionamiento es de naturaleza asociativa, es decir implica la formación de una relación asociativa entre la representación de al menos dos acontecimientos (por ejemplo, una señal y un resultado o, en el caso específico del condicionamiento pavloviano de un EC y un EI).

El conocimiento predictivo permite conocer el significado de determinadas señales en el medio, en el sentido de que a partir de la constatación de una de estas señales se puede esperar, al menos con cierta probabilidad, la presencia (o ausencia) inminente de algún resultado consecuente. Según esta perspectiva, los procesos psicológicos que posibilitan la adquisición de conocimiento predictivo en el ser humano están directamente vinculados con los procesos psicológicos responsables de los fenómenos de condicionamiento. La anticipación tiene una importancia adaptativa obvia ya que permite intervenir sobre el mundo, realizar elecciones, adoptar decisiones complejas o controlar la aparición de los estímulos significativos en el momento deseado. Asimismo, es una estrategia que permite a los organismos obtener información sobre el entramado causal de su entorno.

Las diferencias en el aprendizaje que se observan entre sujetos de distintas especies pueden atribuirse a sus capacidades sensoriales diferenciales y a la complejidad de los estímulos que pueden procesar-asociar. El aprendizaje de relaciones predictivas entre eventos ha sido considerado tradicionalmente en la literatura psicológica como una importante condición que posibilita el comportamiento adaptativo (Domjan, 2003).

Por otra parte, la RC constituye, en la mayoría de los casos, un parámetro confiable para medir el aprendizaje e ilustra dicho valor funcional, por ejemplo, Gutiérrez y Domjan (1996) demostraron que en una situación de competencia sexual entre machos de codorniz japonesa, un macho que aprendió a anticipar la presencia de la hembra, mostraba una ventaja en la competencia por el acceso a una compañera sexual. En el caso del condicionamiento pavloviano utilizando drogas como EI, el organismo aprende a anticipar los efectos de la droga, produciendo una RC que contrarresta los disturbios causados por la droga (Ver Siegel, 1975b, 1977).

Una afirmación común es que la RC es provocada por un EC de forma prácticamente automática, de la misma manera que la presentación de un EI provocará una RI. Las propiedades del EC y del EI pueden influir la forma de la RC. Bajo ciertas circunstancias la RC tendrá las características más beneficiosas para el sujeto, por ejemplo, las señales de la comida generalmente se encuentran muy próximas a la propia comida y una RC preparatoria de aproximación a un EC apetitivo puede llevar a un sujeto hambriento a su objetivo. Por otro lado, un sujeto que huye de una señal que indica un evento aversivo muy frecuentemente estará huyendo también de este evento.

En el caso del condicionamiento de drogas, los hallazgos descritos por Siegel (1977) también muestran cómo el EC puede influir en la RC, dado que este estímulo activará una RC que contrarrestará los efectos posteriores cuando se administre la droga; sin embargo, la RC que es opuesta a la RI inicial, permite preparar al organismo para el asalto farmacológico, que en tal caso resultará en un beneficio para el sujeto.

La revisión de los experimentos mencionados proporciona un apoyo empírico importante a la idea de que muchos tipos de respuestas, entre ellas las respuestas instrumentales (Hogarth & Chase, 2011) o las respuestas fisiológicas inducidas por las drogas, pueden ser objeto de condicionamiento

pavloviano. Asimismo y de manera especial se ha podido observar cómo las características particulares de cada droga (EI) así como de los estímulos asociados a su administración (EC) determinan la naturaleza de la RC; el ejemplo más claro quizá sea la modulación de la tolerancia farmacológica inducida por una gran variedad de drogas.

TOLERANCIA Y APRENDIZAJE ASOCIATIVO PAVLOVIANO

Entre los factores que habían sido estudiados hasta el momento por su capacidad para influir rápidamente a la tolerancia desarrollada a ciertas drogas destacan: la dosis, la frecuencia con que se administra una droga, la rapidez con la que se incrementa la dosis y la especie investigada, entre otros (Cox, Ginsburg & Osman, 1968; Evans, Lewis, Gibb & Cheetham, 1968; Giarman & Pepeu, 1964; Morton, 1968; Spaulding, 1962; Witts, 1965). Sin embargo, lo que no había sido estudiado era el efecto que podría tener la experiencia adquirida en el desarrollo de tolerancia mientras se está bajo la influencia de la droga y su impacto en el procedimiento de prueba.

Se llevaron a cabo varias investigaciones en las que se examinó el efecto que podía tener el ambiente sobre el desarrollo de tolerancia, ya que la tolerancia se producía si la prueba se conducía en el mismo ambiente donde se desarrolló la tolerancia. Sin embargo, si los ambientes de desarrollo y prueba de la tolerancia eran diferentes, la tolerancia no se producía (Mitchell, et al., 1969; Siegel, 1975a, 1975b; Woods, 1976).

Las explicaciones de los modelos farmacológicos tradicionales señalan a la exposición crónica como único factor que influye en el proceso de tolerancia y son silenciosos respecto al papel que tienen los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga en el desarrollo de tolerancia (Goldstein et al., 1974; Jaffe, 1980; Kalant et al., 1971; Kalant, 1998).

Siegel (1975b, 1977) demostró que la tolerancia es resultado del aprendizaje; que el desarrollo de tolerancia es influido por variables ambientales, particularmente, la historia de asociación de estímulos ambientales-administración de la droga. Los efectos de dichos estímulos sobre la tolerancia fueron incorporados por Siegel en un modelo de condicionamiento basado en la sugerencia de Pavlov (1927) de que la administración de una droga constituía un ensayo de condicionamiento. De acuerdo a este análisis de la tolerancia, los estímulos ambientales que normalmente están presentes en el momento de la administración de la droga funcionan como el estímulo

condicionado (EC) y la estimulación farmacológica como el estímulo incondicionado (EI).

Desde la perspectiva de este modelo, el desarrollo de tolerancia ocurre porque los estímulos ambientales asociados a las administraciones de la droga, provocan una respuesta condicionada (RC) que es opuesta a los efectos de la droga (Figura 2), y esta RC antagónica, que Siegel denominó compensatoria, atenúa los efectos de la droga. Así, en los animales con una historia de administraciones de morfina que induce analgesia, los estímulos asociados a la administración de la morfina provocarán una respuesta condicionada de hiperalgesia.

Siegel también sugirió que ambos mecanismos (tanto farmacológicos como de condicionamiento), no son excluyentes y que se esperaría que más de un mecanismo estuviera implicado en el desarrollo de tolerancia a una droga. Su propuesta es una explicación complementaria a las anteriores, asignando un papel central a los procesos asociativos pavlovianos (Siegel, 1975b, 1977).

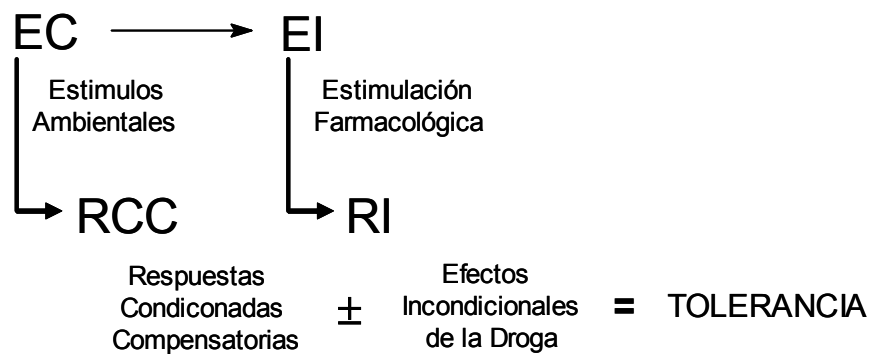


Figura 2. Representación esquemática del Modelo de condicionamiento pavloviano de tolerancia y adicción a las drogas. Los eventos que ocurren durante la administración de una droga corresponden a un ensayo de condicionamiento. Las señales que acompañan a la droga funcionan como estímulos condicionados (EC) y la estimulación farmacológica de una droga constituye el estímulo incondicionado (EI). Los estímulos incondicionados provocan respuestas incondicionadas (RI) acordes al disturbio inducido por la droga. Después de algunos apareamientos entre los EC predroga y el EI, los ECs provocan respuestas condicionadas compensatorias (RCC) que se suman algebraicamente a los efectos incondicionales de la droga contribuyendo a la expresión de la tolerancia.

Especificidad situacional de la tolerancia farmacológica

Sobre la base del análisis del condicionamiento de la tolerancia, la especificidad situacional de la tolerancia predice que las señales asociadas a la administración de la droga provocarán una respuesta condicionada compensatoria que atenúa los efectos de la droga, de modo que la tolerancia será mayor cuando se evalúa en presencia de las señales ambientales asociadas a la administración de la droga que cuando se evalúa en ausencia de dichas señales. Lo anterior se demuestra cuando a un organismo se le administra una droga en un ambiente particular un número de ocasiones suficiente como para producir tolerancia. Si la droga es administrada nuevamente, pero en ausencia de las señales ambientales que previamente habían sido asociadas con la administración de la droga, la tolerancia no se presenta, por el contrario, si la droga se administra en presencia de dichas señales se observa tolerancia.

A partir del planteamiento del modelo de condicionamiento de tolerancia a las drogas, se realizaron muchos experimentos cuyos resultados apoyan el modelo (Hinson & Siegel, 1982; Krank, Hinson & Siegel, 1984; Poulos, Hinson & Siegel, 1981; Siegel, 1977, 1978, 1979, 1982, 1983, 1998, 1999; Siegel, Baptista, Kim, McDonald & Weise-Kelly, 2000; Siegel, Crowell & Hinson, 1981; Siegel, Hinson & Krank, 1978; Siegel, Hinson & Krank, 1981; Siegel, Marvin & Hinson, 1981; Siegel, Poulos & Hinson, 1981; Siegel & Ramos 2002). La lógica general de estos experimentos fue demostrar la especificidad situacional de la tolerancia, la cual se refiere a que el desarrollo y prueba de tolerancia se deben llevar a cabo en un mismo ambiente. Los experimentos de Siegel (1975a, 1975b, 1977, 1978, 1982; Siegel, et al., 1978; Siegel et al., 1981) mencionados antes y de otros (Advokat, 1980; Melchior & Tabakoff, 1981; Poulos, et al., 1981; Poulos & Hinson, 1982) documentan este respecto.

A pesar de que el modelo de condicionamiento de la tolerancia fue investigado al principio exclusivamente con la analgesia inducida por la morfina, la tolerancia condicionada fue examinada también con respecto a una variedad de efectos de varias drogas y en diferentes especies, desde ratas hasta

humanos; entre los experimentos que se llevaron a cabo destacan los que utilizaron drogas como el etanol (Duncan, Alici & Woodward, 2000; Krank, 1987; Le, Poulos & Cappell, 1979; Siegel, et al., 1981; White, Roberts & Best, 2002), el pentobarbital (Hinson, Poulos & Cappell, 1982), la heroína (Siegel, Hinson, Krank & McCully, 1982), el haloperidol (Hinson, Poulos & Thomas, 1982; Poulos & Hinson, 1982) la cocaína (Hinson & Poulos, 1981), el clordiazepoxido (Greely & Cappell, 1985), la anfetamina (Poulos, Wilkinson & Cappell, 1981), la escopolamina (Poulos & Hinson, 1984; Vila & Miranda, 1994), la morfina (Schnur & Wainwright, 1992; Wolgin & Benson, 1991) y el diazepam (Flaten, Grawe, Dahl & Haug, 1991), entre otras drogas. En estos estudios se demostró que en la tolerancia a estas drogas participan procesos de condicionamiento pavloviano.

Es conveniente aclarar que los resultados de los experimentos que apoyan el modelo de condicionamiento de la tolerancia fueron realizados inicialmente con animales de laboratorio, por lo que una prueba importante de generalización del modelo fue la investigación con humanos, lo que hizo necesario el desarrollo de estrategias para el estudio de este fenómeno en humanos en condiciones controladas de laboratorio, utilizándose diferentes tipos de drogas como el alcohol (Dafters & Anderson, 1982; Heinz, Lober, et al., 2003; McCaul, Turkkan & Stitzer, 1989; Newlin, 1986, 1989; Remington, Roberts & Glautier, 1997; Shapiro & Nathan, 1986); los opiáceos (Erhman, et al., 1992); la nicotina (Field & Duka, 2001; McDermut & Haaga, 1998; Mucha, Pauli & Angrilli, 1998; Naqvi & Bechara, 2006); la heroína (Trujillo, De la Fuente & Vila, 1995; Trujillo, 1996; Trujillo, Oviedo-Joekes & Vargas, 2005).

El experimento de Dafters y Anderson (1982) es uno de los primeros trabajos realizados utilizando participantes humanos. Ellos condujeron un experimento para evaluar el fenómeno de tolerancia como un proceso asociativo, para lo cual monitorearon la respuesta de taquicardia producida por el alcohol. En la fase de adquisición de la tolerancia, a los participantes se les administraron sesiones de alcohol en un ambiente específico y placebo en otro ambiente. La fase de prueba se llevó a cabo en dos sesiones para demostrar la especificidad ambiental. En la primera sesión de prueba, se aplicó placebo en

el ambiente específico y en el otro ambiente se administró alcohol. En la segunda sesión de prueba se aplicó alcohol en el ambiente distintivo y en el otro ambiente se aplicó placebo. En las sesiones de prueba encontraron que la tolerancia se presenta sólo en el ambiente en el que fue asociado con la administración de la droga. Con estos resultados se confirmó que el modelo de condicionamiento de tolerancia a las drogas predice confiablemente el desarrollo de tolerancia en función de las asociaciones entre señales ambientales específicas y la administración de droga, de la misma manera que fue observada en animales.

Newlin (1986), además de presentar evidencia adicional sobre los procesos de condicionamiento en la tolerancia a las drogas, evaluó la participación de la RCC que subyace al desarrollo de tolerancia en adictos humanos al alcohol. Las medidas monitoreadas fueron la temperatura periférica, tasa cardíaca, el tiempo de tránsito de pulso y la respuesta galvánica de la piel. Se trabajó con dos grupos de participantes. Las sesiones fueron idénticas excepto por el contenido de las bebidas. Al grupo alcohol, se les dio de beber alcohol en un ambiente distintivo y agua en otro ambiente; al grupo control se le administró agua en el ambiente distintivo y alcohol en otro ambiente. Después del desarrollo de tolerancia, en la sesión de prueba, ambos grupos bebieron un placebo en el ambiente distintivo. Sus resultados mostraron que el grupo alcohol exhibió la respuesta condicionada ante el placebo y ésta fue claramente antagonista a la respuesta incondicionada de la droga.

Por su parte, Erhman, et al. (1992) estudiaron si las RCCs provocadas por los preparativos y rituales del consumo de la droga reducen los efectos subjetivos y fisiológicos de la administración de la morfina. Utilizaron participantes adictos a los opiáceos, quienes recibieron dosis de droga ya sea a través de una infusión sin señalar o por una auto-inyección señalada por los rituales pre-inyección. Se compararon los efectos al administrar salina bajo condiciones de doble ciego. Sus observaciones les permitieron concluir que la tolerancia se manifiesta cuando los sujetos realizaron los rituales y se auto administraron la droga, pero que no se presenta cuando recibieron la droga por una infusión intravenosa sin notificación sobre su administración, a pesar de

ser la misma dosis en ambos casos. Estos resultados son consistentes con la explicación con base en procesos de condicionamiento de la tolerancia a las drogas. Erhman et al. (1992) confirmaron que las RCCs efectivamente reducen los efectos subjetivos y fisiológicos de la administración de morfina.

Factores no farmacológicos que modifican la manifestación de la tolerancia farmacológica

Adicionalmente al hecho de que la especificidad situacional provee bases empíricas de la participación del condicionamiento pavloviano en la tolerancia, se han realizado manipulaciones no farmacológicas de los EC (las claves presentes en la administración de la droga). Los esfuerzos han seguido la lógica de que si estas manipulaciones afectan el curso del condicionamiento, debieran también afectar el curso del desarrollo de la tolerancia.

Este punto es muy importante ya que la lógica que siguieron los investigadores fue la siguiente: en los estudios típicos de condicionamiento pavloviano, por ejemplo, en el condicionamiento salival, algunas manipulaciones del EC afectan el aprendizaje de una RC. Estas manipulaciones y otras fueron evaluadas en los estudios de tolerancia y se pensó que si la tolerancia se debe a procesos de condicionamiento, entonces las mismas manipulaciones con los estímulos ambientales asociados a las administraciones de la droga afectarían el curso de la tolerancia. Esos estudios fueron conducidos por algunos investigadores y los resultados mostraron que se afecta la tolerancia de manera similar a como se afecta una RC en estudios típicos de condicionamiento (Siegel, 1977, 1978, 1979, 1999).

Como otros fenómenos de condicionamiento, la tolerancia a las drogas puede ser extinguida. Ejemplo de esto son los estudios de Brooks, Vaughn, Freeman y Woods (2004), Millin y Riccio (2002), Ramos, Siegel y Bueno (2002), Siegel (1975b, 1977, 1979) Siegel et al. (1981) los cuales partieron de la suposición de que la respuesta condicionada compensatoria que media la tolerancia, puede ser extinguida (al igual que otras respuestas condicionadas) por la presentación en varias ocasiones del estímulo condicionado sin ser

seguido de la droga. Si después de los apareamientos EC-EI se presenta en varias ocasiones el EC solo, la provocación de la RC por parte del EC es muy débil o nula. Los resultados de estas investigaciones mostraron que las señales ambientales extinguidas podrían decrementar también la recuperación espontánea (Ramos et al., 2002) y que el estudio y manipulación de estos parámetros puede contribuir al desarrollo y expresión de la tolerancia.

La adquisición de la tolerancia también puede ser retardada por procedimientos como reforzamiento parcial, esto es, cuando se presenta el EC solo entremezclado entre los apareamientos EC-EI, el aprendizaje de una RC es muy lento (Krank, et al., 1984). Lo mismo sucede con la preexposición de los estímulos condicionados (Siegel, 1977, 1998) y el aprendizaje inhibitorio (Hinson & Siegel, 1986; Siegel, et al., 1981).

El modelo de condicionamiento de tolerancia no sólo predice los fenómenos que se derivan de las correlaciones positivas entre el EC y el EI, sino además a aquellas correlaciones negativas entre el EC y el EI que dan lugar a la inhibición condicionada, ésta se presenta cuando un EC se aparee con la ausencia de un EI en el curso del condicionamiento excitatorio. Como consecuencia de este tratamiento, el EC inhibitorio provoca una reacción contraria a la de un EC excitatorio. Conceptualmente, la inhibición condicionada es opuesta y paralela a la excitación condicionada (Vila, 1980). El estudio realizado por Vila y Miranda (1994) es una demostración de un procedimiento de inhibición condicionada utilizando una droga como estímulo incondicionado. Ellos evaluaron el efecto de un estímulo condicionado inhibitorio sobre la tolerancia a la adipsia inducida por la escopolamina. Se trabajó con tres grupos de ratas designados a diferentes condiciones con tres clases de entrenamiento para cada condición. Al grupo X-INH se le presentó el primer día el compuesto ruido-escopolamina, el segundo día ruido-olor- salina y en el tercer día se le presentó tono-escopolamina. Al segundo grupo X-EXC se le aplicaron sesiones de ruido-escopolamina, ruido-olor-escopolamina y tono-escopolamina. Al tercer grupo X-NEU, ruido-salina, ruido-olor-salina y tono-escopolamina (Tabla 1). Todos los grupos recibieron 15 administraciones de 0.6 mg/kg de sulfato de escopolamina. Aunque tuvieron la misma experiencia farmacológica,

la exposición de estímulos asociados a la administración de la droga fue diferente.

Posteriormente todos los grupos fueron evaluados, primero en presencia del compuesto tono-olor-salina y después, tono-olor-escopolamina. Durante todas las fases se midió el consumo de líquidos en presencia de los estímulos.

Tabla 1
Diseño Experimental para Inhibición
Condicionada

Grupo	Día	Entrenamiento	Prueba 1	Prueba 2
X-INH	1	A-escopol		
	2	AX-Salina	BX-Sal	BX-escop
	3	B-escopol		
X-EXC	1	A-escopol		
	2	AX-escopol	BX-Sal	BX-escop
	3	B-escopol		
X-NEU	1	A-Salina		
	2	AX-escopol	BX-Sal	BX-escop
	3	B-escopol		

Nota: A= Ruido B= Tono X= Olor

Tabla 1. Muestra el diseño experimental utilizado para provocar inhibición condicionada. La denominación de los grupos está en función de la condición experimental que tienen en el experimento. X-INH corresponde al grupo en donde la manipulación permitió observar la inhibición condicionada. De acuerdo a las predicciones en el grupo X-EXC se observó sólo un proceso excitatorio. Mientras que en grupo X-NEU hace referencia al grupo control o neutro.

La prueba con el compuesto de estímulos tono-olor mostró un cambio en la tolerancia a los efectos de adipsia a la escopolamina en el grupo X-INH. Esta reducción de la tolerancia fue similar a la adipsia producida por la primera administración de escopolamina. Sin embargo, el olor a almendras no produjo efectos adípsicos cuando el compuesto fue seguido por inyecciones de salina, es decir, el olor a almendras provocó un decremento en el consumo de agua sólo cuando se presentaron los efectos de la escopolamina. Los resultados confirmaron que el procedimiento pavloviano de inhibición condicionada puede reducir la tolerancia condicionada a las drogas.

Otra demostración de manipulaciones no farmacológicas de los estímulos ambientales para alterar la tolerancia es la investigación de

McDonald y Siegel (2004). Ellos sugirieron que las señales interoceptivas asociadas a la droga podrían tener control sobre las respuestas condicionadas que modulan la tolerancia. Ellos partieron de la suposición de que dosis pequeñas de droga producen efectos distintos que dosis más grandes y que estas dosis pequeñas pueden fungir como señales de dosis más altas. Para examinar este supuesto, realizaron un experimento donde una pequeña dosis de morfina podría provocar síntomas de abstinencia en el organismo al que previamente se le han administrado cantidades mayores de droga. Utilizaron ratas distribuidas en seis grupos. Al grupo 1 (50-5) en la fase de entrenamiento se le administraron 50 mg/kg de morfina y en la fase de prueba 5 mg/kg de droga. Sólo con este grupo se llevó a cabo una fase de extinción en la cual se le administraron durante 4 días dosis adicionales 5 mg/kg de morfina. Para grupo 2 (50-0) la fase de entrenamiento fue igual que el grupo 1, pero en la prueba se le aplicó una solución salina. Al grupo 3 (5-5) tanto en la fase de entrenamiento como de prueba se le administraron 5 mg/kg de morfina. El grupo 4 (5-0) recibió en el entrenamiento inyecciones de 5 mg/kg de morfina y en la prueba salina. Al grupo 5 (0-5) no se le administró la droga hasta la sesión de prueba donde se le aplicaron 5 mg/kg de morfina. El grupo 6 (0-0) tanto en entrenamiento como en prueba solo recibió inyecciones de salina (Tabla 2).

Tabla 2
Diseño Experimental de la
investigación de Mc Donald y
Siegel (2004)

Grupo	Entrenamiento	Prueba	Extinción
Grupo 1	50 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
Grupo 2	50 mg/kg	Salina	
Grupo 3	5 mg/kg	5 mg/kg	
Grupo 4	5 mg/kg	Salina	
Grupo 5	Salina	5 mg/kg	
Grupo 6	Salina	Salina	
	10 sesiones	1 sesión	4 sesiones

Tabla 2. Muestra el diseño experimental utilizado por Mc Donald y Siegel (2004). La distribución de los grupos está en función de la condición experimental que tuvieron en el experimento. El primer grupo es considerado como experimental ya que en este se evalúa la hipótesis del fenómeno esperado. Los grupos restantes son grupos control.

Las respuestas monitoreadas fueron hipotermia así como indicadores conductuales (conductas de crianza, sacudirse, movimiento de boca, limpiarse las orejas y lamerse los genitales). Se pudo concluir que los síntomas de abstinencia son provocados por pequeñas dosis de droga que funcionan como EC de dosis más grandes. Cuando se aplican dosis pequeñas de droga sin ser seguidas por dosis mayores, se provocan respuestas condicionadas compensatorias tanto fisiológicas como conductuales consideradas como componentes del síndrome de abstinencia. Asimismo, se concluyó que la respuesta a pequeñas dosis de morfina en sujetos condicionados con grandes dosis es asociativa. Por último, una deducción importante que se desprende de los resultados de dicha investigación es que las señales intra-administración no sólo precipitan el síndrome de abstinencia sino también podrían precipitar la recaída.

En resumen, los estudios citados demuestran que en la tolerancia a las drogas participan procesos de condicionamiento pavloviano. La lógica general de estos experimentos fue demostrar la especificidad situacional de la tolerancia. Además estos estudios muestran la alteración de la tolerancia y la RCC cuando se realizan manipulaciones de los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga.

Análisis no farmacológico de otros fenómenos relacionados con la adicción

Las investigaciones descritas previamente demuestran que la tolerancia no es exclusivamente una consecuencia de la estimulación farmacológica repetida, por el contrario, los estímulos asociados a la administración de las drogas juegan un papel central al provocar una RCC, la cual atenúa progresivamente los efectos incondicionales de la droga. Los resultados de otros experimentos y de estudios epidemiológicos indican que estos estímulos apareados con las administraciones de una droga también están asociados con otros fenómenos relacionados con la adicción y la tolerancia a las drogas.

Sobredosis de droga

Una de las demostraciones más dramáticas de la importancia de la especificidad situacional de la tolerancia es la evaluación de los efectos letales de las drogas. Después de una serie de administraciones de una droga a dosis cada vez mayores en un mismo contexto, se desarrolla tolerancia a los efectos letales de la droga (Siegel, 1979; Siegel, et al., 1982; Siegel & Ramos, 2002). Sin embargo, si se altera el contexto asociado a las administraciones de la droga aumenta la letalidad de varias drogas. Por ejemplo, Vila (1989) demostró que la consecuencia fatal de la droga es causada por un fracaso en la producción de la tolerancia. A los sujetos se le dividió en grupo control y grupo experimental (n=24); al grupo experimental les administró repetidas dosis de pentobarbital (30 mg/kg) en un ambiente característico y salina en la caja hogar, mientras que al grupo control se le suministró salina en ambos ambientes. La prueba consistió en administrar cantidades mayores de droga (95 mg/kg), a la mitad del grupo experimental y del grupo control en el ambiente característico y la otra mitad de ambos grupos en la caja hogar. Los resultados mostraron que pocos sujetos murieron en el contexto asociado con la administración de la droga en comparación con el grupo que no estuvo asociado con ésta. Los resultados indicaron que la probabilidad de inducir la letalidad del pentobarbital se disminuye sustancialmente en el ambiente que previamente ha sido asociado a la administración de la droga. Estos resultados son consistentes con el modelo de condicionamiento pavloviano de tolerancia a las drogas.

Síntomas de retirada

De acuerdo al modelo de condicionamiento de la tolerancia, las RCCs que median la tolerancia a las drogas, también median parcialmente la manifestación de los síntomas de retirada. Desde este punto de vista, los síntomas de retirada surgen cuando las señales ambientales asociadas a las administraciones de una droga no son seguidas por la droga esperada. Una característica general de la sintomatología de la retirada de muchas drogas es que éstos son opuestos a los efectos de la droga (Siegel, 1979, 1982, 1999; Siegel & Ramos, 2002). Algunos reportes apoyan esta sugerencia, por ejemplo,

Wikler (1977; en Siegel, 1999), exploró con ex-adictos a la heroína y a la morfina la presentación de síntomas de retirada al exponerlos ante las señales contextuales que previamente habían sido asociadas a la administración de la droga, los ex-adictos presentaron escurrimiento nasal, ojos llorosos, escalofríos, sudoración, vómito y náuseas; todos estos efectos son considerados como parte del síndrome de retirada.

Tolerancia cruzada

La tolerancia cruzada ocurre cuando el desarrollo de tolerancia a la droga A produce tolerancia a la droga B. Por ejemplo, el desarrollo de tolerancia a la heroína produce tolerancia a la morfina, el consumo crónico de alcohol produce tolerancia cruzada a los barbitúricos. La tolerancia cruzada es un fenómeno fuertemente relacionado con la adicción, si consideramos que un consumidor llega a ser adicto a una droga en parte porque los efectos iniciales disminuyen con el uso crónico, que lo obliga a consumir una cantidad mayor de droga para poder experimentar los efectos iniciales, la tolerancia cruzada con otra droga, podría explicar la dependencia a una segunda droga.

Algunas investigaciones han reportado que los procesos de condicionamiento pavloviano están implicados en la tolerancia cruzada a diversas drogas. Cappell, et al. (1981) exploraron la tolerancia cruzada entre pentobarbital y etanol. El experimento fue dividido en dos fases. En la primera, las ratas adquirieron tolerancia a los efectos hipotérmicos del pentobarbital, ésta se mostró cuando los sujetos fueron evaluados en el mismo ambiente donde previamente se les administró la droga. En la segunda fase del experimento, a las ratas que ya eran tolerantes a los efectos del pentobarbital, se les administró una dosis de etanol en el mismo ambiente donde adquirieron la tolerancia al pentobarbital. Los resultados confirman que se desarrolló tolerancia cruzada entre pentobarbital y etanol cuando las ratas fueron evaluadas en el mismo ambiente donde se adquirió la tolerancia al pentobarbital, por lo que el modelo de condicionamiento explica la tolerancia y la tolerancia cruzada a los efectos térmicos del alcohol y el pentobarbital.

Otro experimento que evalúa de forma indirecta la tolerancia cruzada condicionada entre pentobarbital y anfetamina, es el que llevaron a cabo Vila, Agmo y Fernández (1989); ellos investigaron los efectos de un estímulo inhibitor de la tolerancia condicionada a los efectos del pentobarbital sobre la actividad motora al aplicar anfetamina en la fase de prueba. El experimento fue dividido en dos fases. De manera breve, en la primera fase, un grupo de sujetos recibieron administraciones de pentobarbital (25 mg/kg) en presencia de un ruido, y salina en presencia de olor/ruido. El segundo grupo recibió administraciones de pentobarbital en presencia tanto de ruido como de olor/ruido. En la segunda fase, a los sujetos de ambos grupos se les administraron inyecciones de anfetamina (4 mg/kg) en presencia de los estímulos explícitamente apareados y no apareados con la administración de pentobarbital. Ellos reportan que en presencia de los estímulos asociados al pentobarbital se produjo un incremento de la actividad motora. Por el contrario, cuando los sujetos fueron evaluados ante los estímulos no asociados con el pentobarbital se atenuó el efecto estimulante de la anfetamina. Vila y colaboradores (1989) interpretaron que la reducción de los efectos de la anfetamina en presencia del estímulo olor/ruido (estímulo inhibitor) fue debido quizá a la presencia de una RC inhibitoria que actuó en el mismo sentido del efecto del pentobarbital, y que esta RC inhibitoria, que fue contraria a la RCC provocada por el ruido (estímulo excitador), actuó en un sentido opuesto a la anfetamina. Sin embargo, cabe aclarar que a la fecha no hay reportes en la literatura de evidencia de tolerancia cruzada entre pentobarbital y anfetamina para el efecto de la actividad motora.

La ingesta de alcohol y el fumar cigarros de tabaco están fuertemente asociados. Por ejemplo, varios estudios han demostrado que existe una alta correlación entre el uso común del tabaco y el alcohol, el uso de una sustancia incrementa el uso de la otra (Craig, & Van Natta, 1977; Deher, & Fraser, 1967; Griffiths, Bigelow & Liebson, 1976; Henningfield, Chait & Griffiths, 1984).

Una demostración de la tolerancia cruzada a nivel farmacológico entre nicotina y alcohol es el experimento que llevaron a cabo Collins, et al. (1988) en el cual evaluaron el desarrollo de tolerancia y tolerancia cruzada entre nicotina-

etanol y etanol-nicotina a los efectos sobre la temperatura corporal y tasa cardiaca en ratones. Los sujetos fueron divididos en cuatro grupos que diferían en el tipo de tratamiento empleado; al grupo 1 se le administró una dieta que contenía etanol, al grupo 2 sólo se le dio la dieta control, al tercer grupo se le administraron infusiones de nicotina de 0.2, 1.0, 5.0 mg/kg por hora; el último grupo recibió infusiones de salina. En la fase de prueba, se suspendieron las dietas o las infusiones y a los sujetos se les administró una dosis aguda de etanol o nicotina. Los resultados mostraron que el desarrollo de tolerancia y tolerancia cruzada no es igual para todos los efectos medidos, ya que los sujetos del grupo 1 desarrollaron tolerancia a los efectos del etanol sobre la temperatura corporal y tolerancia cruzada a los efectos de la nicotina sobre la temperatura corporal y la tasa cardiaca, mientras que los animales del grupo 3 mostraron tolerancia a los efectos de la nicotina sobre la temperatura corporal y tolerancia cruzada a los efectos del etanol sobre la temperatura corporal. Estos investigadores señalaron que la tolerancia y tolerancia cruzada entre nicotina y etanol son probablemente debidas a cambios en la sensibilidad del SNC ante estas drogas, ya que el tratamiento crónico de nicotina no altera el metabolismo del etanol; y a la inversa, el tratamiento crónico de etanol no altera la farmacocinética de la nicotina.

Otro estudio que explora la tolerancia cruzada a nivel farmacológico entre etanol y nicotina es el de De Fiebre y Collins (1993). Ellos evaluaron el desarrollo de tolerancia al etanol y tolerancia cruzada entre etanol y nicotina a los efectos sobre la actividad locomotora, tasa cardiaca y temperatura corporal en dos razas de ratones (SS sueño corto y SL sueño largo), así como la participación de factores genéticos en estos fenómenos. Sus resultados sugieren que la tolerancia al etanol y la tolerancia cruzada entre etanol y nicotina son reguladas por el genotipo; la cepa de ratones SL desarrolló una mayor tolerancia al etanol y mayor tolerancia cruzada entre etanol y nicotina que los ratones de la cepa SS. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el etanol y la nicotina podrían compartir sitios de acción y genes comunes que regulen las respuestas a estas dos drogas.

Sin embargo, a la fecha no se han realizado estudios que puedan demostrar que además de los procesos fisiológicos que subyacen a la tolerancia cruzada entre estas dos drogas, puedan estar implicados procesos asociativos.

Evidencia de la respuesta condicionada compensatoria

La respuesta condicionada compensatoria (RCC) generalmente puede evidenciarse en sujetos que han pasado por un proceso de adquisición y desarrollo de tolerancia a una droga y en una fase posterior se administra un placebo en presencia de los estímulos ambientales asociados a la administración crónica de la droga (Siegel, 1975b, 1978, 1979).

Existen varias investigaciones en las que se hicieron manipulaciones experimentales similares para observar la RCC (Siegel, et al., 1981; Newlin, 1986). Estos estudios demostraron que las señales ambientales asociadas a la administración de la droga ejercen un control sobre la expresión de la tolerancia y provocan una RC que es antagónica a los efectos de la droga; esta respuesta se observó tanto en animales y humanos tolerantes cuando se administró un placebo en presencia de dichas señales ambientales. Un ejemplo lo constituye la investigación que Siegel (1975b) llevó a cabo para evaluar la respuesta condicionada compensatoria. Después de administrar de manera crónica inyecciones de morfina a los animales en presencia de un olor característico y comprobar que los sujetos eran tolerantes a los efectos analgésicos de la morfina (medidos a través de la técnica del plato caliente), se les administró salina en presencia de dicha señal ambiental asociada con la droga. Siegel encontró que las ratas exhibieron una respuesta condicionada de hiperalgesia (alta sensibilidad al dolor), la cual interpretó como una respuesta que puede compensar los efectos incondicionados de la droga (analgésia), lo que explicaría porqué se produce la tolerancia.

Otro estudio realizado por Siegel, et al., (1981) confirma las observaciones del experimento anterior respecto de la existencia de la RCC. Ellos evaluaron el papel de la respuesta condicionada a las drogas en la

tolerancia a los efectos hipotérmicos del etanol. Los resultados de esta investigación demostraron que la tolerancia se presenta cuando la droga es administrada en el mismo ambiente donde se llevó a cabo la adquisición. Asimismo, que la respuesta condicionada compensatoria de hipertermia fue provocada cuando en lugar del etanol se administró placebo conjuntamente con las señales asociadas a la administración de la droga. En otras investigaciones la RCC sólo fue inferida a partir de los resultados obtenidos (Erhman et al., 1992; Siegel, 1977, Siegel, et al., 1982, 1999, 2002).

A pesar de la evidencia anterior, existen otros estudios en los que se hicieron manipulaciones específicas para observar la RCC y adicionalmente encontraron que en ocasiones se manifiesta como mimética (Trujillo et al., 1995; Trujillo, 1996). Este es un aspecto interesante que podría contradecir al modelo de condicionamiento de tolerancia a las drogas, ya que Siegel afirmó que la RCC es el elemento central del modelo, es el mecanismo que explica la adquisición y desarrollo de la tolerancia. El aspecto central del modelo se basa en la suposición de que dicha respuesta al presentarse opuesta a los efectos incondicionados de la droga, produciría una compensación al desequilibrio causado por la droga y al expresarse como una respuesta mimética alteraría aún más ese desequilibrio, por lo tanto, este tipo de respuesta no tendría la función adaptativa que sugiere el modelo.

En un intento por esclarecer esta problemática, Trujillo et al. (2005) evaluaron la RCC de abstinencia a ciertos efectos fisiológicos (tasa cardiaca, actividad electrodérmica) y subjetivos de la heroína (deseo por la droga, autopercepción de síntomas de abstinencia y síntomas similares a los que induce la heroína). Llevaron a cabo dos experimentos, en el primero, dividieron a los participantes en tres grupos: grupo 1 personas desintoxicadas de esta droga, grupo 2 personas activas y grupo 3 personas no adictas. A los participantes de estos estudios se les presentaron imágenes con los rituales de la auto-inyección de heroína (EA) e imágenes neutras (EN), al término de las presentaciones de los bloques de diapositivas se les tomaron las medidas fisiológicas y subjetivas. Se demostró que las imágenes que presentaban estímulos ambientales asociados al consumo de la droga (EA) inducían a los

sujetos desintoxicados y activos a presentar respuestas condicionadas compensatorias a los efectos de la heroína, mientras que en las personas que no han tenido alguna experiencia con la droga no se indujo ningún efecto.

En el segundo experimento, Trujillo et al. (2005) exploraron la presencia de respuestas condicionadas miméticas a los efectos subjetivos de la droga. Los participantes de este estudio fueron los mismos del grupo de personas desintoxicadas de la droga que participaron en el experimento citado anteriormente. Se le aplicó a cada participante un “pinchazo” con una jeringa similar a la que es usada para la administración de heroína en el mismo brazo donde regularmente se inyectaban la droga o un choque eléctrico de 4 mA de intensidad y 2 seg. de duración después de la presentación de las imágenes que contenían rituales del consumo de droga (EA) o de imágenes neutras (EN). Los resultados muestran que en presencia de estímulos visuales (del ritual de la droga) y táctiles (del “piquete” sin droga), se presentaban respuestas condicionadas miméticas a los efectos incondicionados de la heroína. Trujillo y sus colaboradores sugirieron que el piquete (de la jeringa sin droga) pudo haber ocasionado un nivel de activación suficientemente alto para ser auto percibido por los participantes como estados relativos de desequilibrio orgánico que, en su caso, podrían haber desatado ciertas respuestas de abstinencia. Por lo que consideraron que no todas las respuestas condicionadas evocadas por los estímulos condicionados son opuestas a los efectos de la heroína. Concluyeron que la aparición de respuestas condicionadas miméticas podría estar regulada por algún mecanismo asociativo involucrado. Sin embargo, Trujillo et al. (2005) no explica cual es la función que cumplen las respuestas condicionadas cuando se presentan en la misma dirección que la RI.

Otro dato contradictorio lo constituyen aquellas investigaciones en las que se hicieron manipulaciones específicas para observar la RCC y no la observaron (Cepeda-Benito, et al., 1999 y 2005; Tiffany, et al., 1983).

Tiffany et al. (1983) y Maude-Griffin y Tiffany (1989) condujeron una serie de experimentos para examinar la tolerancia condicionada, así como evaluar la RCC a los efectos analgésicos de la morfina. Para examinar la

tolerancia, utilizaron un grupo de ratas que fueron asignadas aleatoriamente en tres condiciones diferentes de desarrollo de tolerancia. El grupo DC-MS las cuales recibían dos inyecciones diarias, una de morfina apareada con un ambiente específico y la otra de salina en su caja-hogar. El grupo HC-MS recibió salina en el ambiente específico y morfina en su caja-hogar y el grupo SC el cual recibió salina tanto en el ambiente específico como en su caja-hogar. Después de ser inyectados, todos los sujetos eran conducidos al ambiente específico (caja experimental acondicionada con un olor de pimienta y un sonido) o en su caso, devueltos a su caja-hogar.

Para la prueba de tolerancia los grupos de las tres condiciones de tratamiento fueron divididos en dos y una mitad recibió morfina y la otra mitad recibió salina (Tabla 3), posteriormente se les aplicó una serie de ocho choques eléctricos y se registraron las respuestas de movimiento ante la estimulación del choque.

Tiffany et al. (1983) y Maude-Griffin y Tiffany (1989) demostraron que la tolerancia se presenta sólo si los sujetos son evaluados en el mismo contexto específico en el que se administró la droga. Sin embargo, en contraste con los hallazgos de Siegel (1977), para estos investigadores no hay evidencia de la observación de la respuesta condicionada compensatoria de hiperalgesia en los sujetos que fueron inyectados con salina en presencia de los estímulos ambientales que previamente habían sido apareados con la droga.

Asimismo, Cepeda-Benito et al. (1999, 2005) se propusieron examinar el fenómeno de tolerancia condicionada y la RCC de hiperalgesia a los efectos analgésicos de la morfina y de la nicotina respectivamente dada la inconsistencia reportada principalmente por Tiffany et al. (1983) y Maude-Griffin y Tiffany (1989). Ellos condujeron una serie de experimentos en los cuales utilizaron como sujetos experimentales a ratas de laboratorio divididas en tres grupos. En el grupo DC, los animales recibieron inyecciones de morfina o nicotina en un contexto específico y salina en su caja-hogar.

Tabla 3
Diseño Experimental de la
investigación de Tiffany et al.
(1983, 1989)

Grupo	Dosis	Entrenamiento	Prueba 1	Prueba 2
DC-MS	1	A-morfina	½ grupo	½ grupo
	2	B-salina	A-morfina	A-salina
HC-MS	1	A-salina	½ grupo	½ grupo
	2	B-morfina	A-morfina	A-salina
SC	1	A-salina	½ grupo	½ grupo
	2	B-salina	A-morfina	A-salina

Nota: A= ambiente distintivo B= caja-hogar

Tabla 3. Muestra el diseño experimental utilizado por Tiffany et al. (1983 y 1989). La denominación de los grupos corresponde a sus siglas en inglés de acuerdo a la condición experimental que tuvieron en el experimento. DC-MS se refiere a contexto distintivo-sulfato de morfina. HC-MS a caja-hogar-sulfato de morfina y SC al grupo control-salina. Para las sesiones de prueba, cada grupo fue dividido en dos, a una mitad se le administró morfina en el ambiente distintivo y a la otra mitad se le aplicó salina en el mismo ambiente.

En el grupo HC, las ratas recibieron inyecciones de salina en el contexto específico e inyecciones de morfina o de nicotina en su caja-hogar. En el tercer grupo SC, los sujetos recibieron inyecciones de salina en ambos ambientes. Cada rata recibió un ensayo de prueba simulado 30 minutos antes y 60 minutos después de la inyección, utilizando las técnicas de retirar la cola, presión de la pata y choque en la cola, considerando que dichas técnicas reducen la inducción de estrés así como la provocación de efectos novedosos por la práctica instrumental.

Las sesiones de prueba fueron realizadas dividiendo a cada grupo en cuatro subgrupos y cada subgrupo recibió dosis diferentes de morfina o de nicotina. Las medidas fueron tomadas 30 minutos antes y 60 minutos después de la inyección (Tabla 4). En sus experimentos, otros grupos fueron idénticos sólo que en la sesión de prueba fueron inyectados con placebo (salina) en presencia de los estímulos ambientales asociados con la droga para evaluar las respuestas de analgesia.

Los resultados son una demostración clara y robusta de que la tolerancia es específica del contexto, a través de las tres técnicas utilizadas. Sin embargo no encontraron evidencia de la RCC de hiperalgesia.

Tabla 4
Diseño Experimental de la investigación de
Cepeda-Benito et al. (1999, 2005)

Grupo	Dosis	Entrenamiento	Prueba en	A con dif. Dosis Morfina/nicotina
DC	1	A-morf./nicotina	¼ grupo	¼ grupo
	2	B-salina	¼ grupo	¼ grupo
HC	1	A-salina	¼ grupo	¼ grupo
	2	B-morf./nicotina	¼ grupo	¼ grupo
SC	1	A-salina	¼ grupo	¼ grupo
	2	B-salina	¼ grupo	¼ grupo

Nota: A= ambiente distintivo B= caja-hogar

Tabla 4. Diseño Experimental de la investigación de Cepeda-Benito et al. (1999, 2005). La denominación de los grupos corresponde a sus siglas en inglés de acuerdo a la condición experimental que tuvieron en el experimento. DC se refiere a contexto distintivo. HC a caja-hogar y SC al grupo control-salina. Para las sesiones de prueba, cada grupo fue dividido en cuatro, a cada subgrupo se le administró la droga en el ambiente distintivo, solo que las dosis administradas fueron diferentes.

Por tanto, Cepeda-Benito et al. (1999, 2005) concluyeron que la RCC no es el mecanismo central que explica la tolerancia. A pesar de que estos investigadores encontraron que la tolerancia es específica del contexto, sus datos sugieren que podría haber otros mecanismos, diferentes de la RCC, que estén regulando la expresión de la tolerancia. Por ejemplo, que la tolerancia podría presentarse por la integración de influencias de algún número de procesos biológicos, algunos de los cuales podrían no tener impacto sobre la conducta de un animal que no recibe droga. Estos investigadores argumentaron que la tolerancia podría presentarse por el desacoplamiento de un receptor ocupado y un evento post-receptor. La extensión de tal proceso podría subyacer al control asociativo de algún estímulo pareado con la droga. Sin embargo, no explican cuales son los receptores involucrados, ni cuáles son los eventos posteriores integrados; tampoco explican cómo el estímulo condicionado podría interactuar con ese proceso biológico para poder tener el control asociativo de la tolerancia.

LA NATURALEZA DE LA RC

En los últimos años las teorías asociativas han contribuido de manera significativa al estudio de los mecanismos que intervienen en el aprendizaje, principalmente a partir del condicionamiento pavloviano. En relación a este último, se han generado modelos experimentales que centran su atención en el establecimiento de asociaciones entre los eventos como un punto clave para explicar una manifestación importante del aprendizaje: la provocación de la respuesta condicionada. La RC constituye, en la mayoría de los casos, un parámetro confiable para medir el aprendizaje y el valor funcional que dicho aprendizaje tiene para el organismo, se ha demostrado en términos de la adaptación del sujeto, animal o humano, a su medio.

El condicionamiento pavloviano tradicionalmente postula que la RC mimetiza a la RI; sin embargo, particularmente en la investigación sobre condicionamiento farmacológico, se han encontrado no solo similitudes entre la respuesta aprendida y la respuesta refleja, sino que existe evidencia empírica que señala que la RC parece ser también una respuesta preparatoria de la RI, que se manifiesta como una respuesta opuesta a la RI. Hay diversos planteamientos que intentan explicar la naturaleza de la RC, entre las que destacan, la teoría de Pavlov (1927), la teoría de Konorski (1967), el modelo de Solomon y Corbit (1974), la propuesta de Eikelboom y Stewart (1982) y el modelo de condicionamiento de tolerancia y adicción a las drogas de Siegel (1977).

Pavlov: La teoría de sustitución de estímulos

El primer planteamiento es de Pavlov (1927) en su teoría de la Sustitución de Estímulos, que se basa en la estrecha semejanza que a menudo se observa entre la RC y la RI. Según esta teoría, después del apareamiento entre estímulos, el EC adquiere la capacidad de provocar una respuesta parecida a la que provoca el EI, es decir, para Pavlov, el EC substituye funcionalmente al EI al provocar una RC que es una copia de la RI, quizás de menor magnitud porque la excitación del EI no ha sido directa,

puesto que todavía no se ha presentado. La fórmula de la substitución de estímulos exige que una respuesta condicionada anticipatoria sea seguida de una respuesta incondicionada, como reacciones sucesivas, esencialmente de la misma clase.

Evidencia empírica

La evidencia al planteamiento de Pavlov proviene del condicionamiento salivar en perros, el condicionamiento palpebral en conejos, condicionamiento de diferentes especies, como ratas, pichones, monos, entre otros; para una revisión más amplia sobre este punto véase Mackintosh (1974) y Bouton (2007).

Konorski: Significado funcional de la RC, condicionamiento de respuestas preparatorias y consumatorias

Por su parte, Konorski (1967) sugiere que la RC puede expresarse de dos formas, en ocasiones puede ser similar y en otras se puede manifestar como opuesta a la RI, a partir de las características del EI. Konorski propone que el EI tiene dos tipos de características: específicas y afectivas. Las específicas son aquellas que hacen al EI único, en duración, intensidad, lugar en el que se presenta, entre otras; las afectivas son aquellas que el EI comparte con otros estímulos y que reflejan su cualidad motivacional. Dependiendo de qué característica sea la que se aparee de forma más sobresaliente con el EC, podría determinar la forma de la RC, ya sea como una respuesta preparatoria o consumatoria (Konorski, 1967; Pearce, 1998). En este sentido, si el EC recupera información acerca de las propiedades específicas del EI, podemos esperar que RC presente al menos un componente similar al de la RI. Por otra parte, si la información que recupera el EC es acerca de las propiedades afectivas del EI, provocará una respuesta condicionada diferente a la RI.

Por ejemplo, la RI en respuesta a un choque eléctrico se presenta como la aceleración del ritmo cardiaco; pero la RC se muestra como la disminución del ritmo cardiaco (Obrist, Sutterer & Howard, 1972). En anticipación al choque,

el organismo se relaja lo cual puede reducir la magnitud percibida del dolor, esta relajación reduce el ritmo cardiaco. De modo que algunos organismos (como las ratas), tienden a mostrar un incremento en la actividad como respuesta al choque pero se paralizan en respuesta a un estímulo asociado a un choque (Rescorla, 1988). Por lo tanto, las respuestas conductuales al EC pueden ser en realidad opuestas a las respuestas que provoca el EI, pero ambas pueden verse como respuestas adaptativas. El choque es un estímulo nocivo que requiere de escape, mientras que el EC es tratado como una señal que puede requerir una respuesta diferente. Por ejemplo, en la naturaleza, cuando un animal ve a un depredador (EC), la paralización puede ayudarlo a evitar ser detectado, pero una vez que el depredador ataca (EI), la respuesta apropiada es huir (Obrist, et al., 1972; Rescorla, 1988).

Evidencia Empírica

Existe poca evidencia al planteamiento de Konorski, sin embargo, una aportación proviene de un experimento llevado a cabo por Holland (1990) quien realizó un estudio sistemático sobre el papel del EC en determinar la forma de la respuesta condicionada en el condicionamiento pavloviano. Cuando se aparean repetidamente estímulos auditivos con alimento en ratas, se emiten respuestas como sacudidas de cabeza, respuestas de sobresalto y exploración alrededor del lugar donde se deposita el alimento; pero si el estímulo que avisa la ocurrencia del alimento es una luz localizada, la respuesta condicionada era frecuentemente acercarse a la fuente luminosa. Todo parece indicar que la expresión comportamental del aprendizaje de una relación entre sucesos, de una asociación EC-EI, depende tanto del procesamiento del EI como del procesamiento del EC.

Solomon y Corbit: Teoría de los procesos oponentes

Un planteamiento diferente al de Konorski, es el proporcionado por Solomon y Corbit (1974) el cual sugiere que la RI tiene una estructura bifásica, esto implica que una respuesta inicial es seguida por una respuesta contraria. Cuando los organismos se ven expuestos en forma reiterada a alguna situación que rompe su equilibrio interno, por lo general tienden a recuperarlo cada vez

con mayor eficacia (tendencia a la homeostasis); si alguna fuerza estimula al sistema en cualquier dirección, se pone en marcha otro proceso orgánico encaminado a regresar a un nivel que oscile dentro de los márgenes aceptables, es decir, a contrarrestarlo.

Para Solomon y Corbit (1974) en la mayor parte de los reflejos el cambio consiste en la habituación o reducción de la reacción; pero cuando se trata de eventos nocivos para el organismo, se produce un incremento en la reacción (sensibilización). Estos cambios que se dan con la experiencia constituyen las formas más elementales de aprendizaje en los sistemas orgánicos, pero no implican la adquisición de una nueva asociación como en el caso del condicionamiento pavloviano, ya que desde esta perspectiva, la respuesta que el sujeto da ante reiteradas presentaciones del estímulo es una respuesta adaptativa, no aprendida. La propuesta de Solomon y Corbit (1974) no hace referencia a un proceso de condicionamiento, para estos investigadores, los cambios en la respuesta no son asociativos por naturaleza, por lo que resulta incompatible para explicar la naturaleza de la RC.

- **Schull: Propuesta al Modelo de Solomon y Corbit**

Schull (1979) presenta una serie de modificaciones al modelo de Solomon y Corbit (1974) al postular la existencia de una RC endógena, las cuales funcionan de manera opuesta y contrarrestan el disturbio del equilibrio afectivo (y quizá perceptual). Schull señaló que las reacciones de los animales a estímulos hedónicos y las señales de esos estímulos cambian con la experiencia. Algunos estímulos hedónicos evocan intensas reacciones afectivas y causan cambios en las reacciones condicionadas a las señales.

Desde este punto de vista, las propiedades de esos procesos de regulación condicionada, llamados “oponentes condicionadas” podrían explicar los hallazgos sobre tolerancia condicionada y habituación, así como de preferencias sobre reforzamiento señalado y sin señalar. El proceso oponente condicionado, igual que otras respuestas condicionadas, llega a ser provocado por estímulos condicionados los cuales han sido apareados repetidamente con

el disturbio afectivo causado por el estímulo incondicionado (o reforzador). Schull (1979) señaló también que es innecesaria la postulación de la existencia de un proceso oponente incondicionado, ya que la propuesta de la oponente condicionada lo substituye funcionalmente.

Las modificaciones propuestas por Schull (1979) tienen una limitante importante en la explicación de la naturaleza de la respuesta condicionada; se reconoce que su propuesta determina cuándo el EC gana o pierde capacidad excitatoria o inhibitoria, pero no cómo las RCs son provocadas o inhibidas. Tampoco predice la forma particular de alguna RC o de la oponente condicionada. Por otra parte, señala que una razón más convincente para modificar el modelo de Solomon y Corbit tiene que ver con los resultados de los experimentos reportados por Siegel (1975a, 1975b, 1977).

Eikelboom y Stewart: Respuestas fisiológicas inducidas por el condicionamiento de drogas

Eikelboom y Stewart (1982) presentan un análisis del condicionamiento de los efectos de las drogas que puede permitir la predicción de la naturaleza y dirección de la respuesta condicionada así como explicar los resultados del condicionamiento de drogas sin la teoría de la substitución de estímulos. Argumentan que el fracaso en la identificación y definición correcta del estímulo incondicionado y la respuesta incondicionada a las drogas constituye la fuente de la controversia acerca de la relación de la respuesta condicionada al observar los efectos de la droga. Las ideas presentadas son relevantes ya que permiten ubicar de una manera más clara la naturaleza de la respuesta condicionada.

Estos autores sugieren que si una droga actúa sobre la parte aferente del sistema nervioso central, el efecto de la droga es considerado como la RI, y podría esperarse que la RC fuera similar al efecto de la droga. Cuando una droga actúa sobre el sistema eferente, donde la RI se manifiesta opuesta al efecto de la droga observado, se podría esperar que la RC fuera opuesta al

efecto de la droga. Nótese que para Eikelboom y Stewart (1982) en ambos casos la RC mimetiza a la RI.

Parece ser que, como resultado del aprendizaje, el EC llega a provocar aspectos de la representación neural inducida originalmente por el EI, lo que supone que las respuestas estimuladas por el EC tendrían valencias motivacionales y dirección similar a la que fue provocada por el EI. Sin embargo, como se ha revisado, en algunos casos la RC y la RI no se presentan en la misma dirección; estos autores sugieren que el primer paso para poder determinar adecuadamente la dirección de la RC es identificar correctamente el EI y las respuestas que provoca, ya que hay por lo menos dos formas de utilizar las drogas, en el primer caso, las drogas son usadas para inducir cambios fisiológicos, por ejemplo, la administración de la droga frecuentemente es identificada como EI y el efecto de la droga es normalmente considerado como una RI. En el segundo caso, la droga es utilizada para crear un condicionamiento de aversión al sabor; el análisis de estos estudios revela que aunque la administración de la droga preceda al EC, la enfermedad producida por la droga ocurre después de la presentación del EC. De esta manera, un componente del estímulo, que es la enfermedad producida por la droga, y no la administración propiamente dicha, es lo que se ha considerado como EI, de modo que se ha encontrado que la relación entre el sabor y la enfermedad es normalmente efectiva para producir condicionamiento de aversión al sabor.

En casos como la administración de glucosa utilizada como EI y el subsecuente aumento de la glucosa en la sangre como RI, se utilizan dos términos para el mismo fenómeno; por lo que se hace necesario identificar el sitio de acción de las drogas, ya que desde el punto de vista de Eikelboom y Stewart (1982) sólo así pueden ser especificadas como aferentes o eferentes y de esta manera es posible predecir la naturaleza y dirección de la RC.

No obstante, deben considerarse otros elementos de análisis de la RC. Krank (1987) sugiere que la observación de la RC podría depender de los procedimientos experimentales específicos utilizados, así como de las técnicas

para la evaluación de las respuestas elegidas. Grisel, Wiertelak, Watkins y Maier (1994) y Kalant, et al. (1971; Kalant, 1993, 1998) suponen que la ruta de administración, así como las diferentes dosis usadas podría ser otro factor importante para la observación de la RC. Poulos y Cappell (1991), argumentaron que hay estímulos interoceptivos de la droga que son seguidos de la administración de la droga durante el desarrollo de tolerancia los que podrían combinarse con los estímulos contextuales apareados con la droga y funcionar como un compuesto de estímulos, uno de los cuales no está presente cuando se administra placebo.

Asimismo, Poulos y Cappell (1991) señalaron que el desarrollo de tolerancia a las drogas puede ser una expresión de un proceso general de adaptación a los disturbios provocados por la droga y muchos de estos cambios podrían afectar al organismo de tal manera que el nivel de funcionalidad de los procesos individuales podría cambiar significativamente para conseguir nuevamente el equilibrio óptimo para su funcionamiento; esto sugiere que cuando el organismo percibe un cambio en el ambiente, puede responder de una manera diferente que permita su adaptación ante tales cambios.

Cepeda-Benito et al. (1999, 2005) hipotetizaron que las respuestas evocadas por el placebo podrían ser parcialmente mediadas por el aprendizaje instrumental. La respuesta condicionada compensatoria podría modular la tolerancia contextual usando procedimientos en donde se permita a los sujetos modificar instrumentalmente el ambiente para contrarrestar los efectos de la droga, por ejemplo, si la hipoactividad producida por la morfina constituye un disturbio conductual aversivo, la hiperactividad compensatoria en respuesta a los efectos de la droga podría ser equivalente a una respuesta instrumental reforzada negativamente.

Siegel: Modelo de condicionamiento y tolerancia a las drogas

En el modelo de condicionamiento pavloviano que Siegel (1975b) propuso para explicar el desarrollo de tolerancia a las drogas, el carácter

opuesto de las respuestas a las drogas se debe a la preparación del organismo ante el eventual asalto farmacológico; sin embargo, a diferencia de Solomon y Corbit (1974), estas respuestas son condicionadas, es decir, después de una serie de apareamientos entre una droga y su administración en un contexto de claves pre-droga habituales, su efecto incondicionado se ve atenuado cuando la presentación de dichas claves provocan las RCC que aparecen antes del consumo de la droga. A mayor número de apareamientos entre las claves contextuales y la droga, mayor será la magnitud de la RC y mayor, por tanto, la atenuación de los efectos de la droga, es decir, mayor tolerancia. Por tanto, para Siegel, la RC es opuesta y cumple con una función adaptativa, al contrarrestar los efectos de la droga permite que el organismo recupere su equilibrio homeostático; por lo tanto, en contraste con Solomon y Corbit (1974), Siegel señala que esta respuesta es aprendida y controlada por los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga y no como una respuesta estrictamente biológica.

Evidencia Empírica

La primera evidencia que reporta la manifestación de una RC preparatoria u opuesta, proviene de la investigación de Sobkov y Silov (en: Pavlov, 1927) en la que demostraron que después de administrar a perros repetidas inyecciones de epinefrina, la cual provoca, entre otros efectos, el incremento de la tasa cardiaca; después de administraciones repetidas, si se administra un placebo, provoca un decremento compensatorio en la tasa cardiaca. Subsecuentes investigaciones proveen ejemplos adicionales de respuestas condicionadas a drogas de tipo compensatorio (Véase revisión de Siegel, 1979).

Existen varias investigaciones en las que se hicieron manipulaciones experimentales similares para observar la RCC (Véase revisión Siegel, 1979; Siegel, et al., 1981; Newlin, 1986). En esos estudios se demostró que las señales ambientales asociadas a la administración de la droga ejercen un control sobre la expresión de la tolerancia y provocan una RC que es antagónica a los efectos de la droga; esta respuesta se observó tanto en

animales y humanos tolerantes cuando se administró un placebo en presencia de dichas señales ambientales.

En síntesis, la RC en el modelo de condicionamiento de tolerancia y adicción a las drogas es de naturaleza opuesta a la RI, es decir, la manifestación de dicha respuesta es compensatoria a los efectos de la droga y por tanto es capaz de modular la tolerancia a las drogas adictivas, cumpliendo con ello una función adaptativa.

A través del análisis que hemos presentado hasta el momento, se puede sugerir que la tolerancia no sólo es modulada por factores farmacocinéticos y farmacodinámicos sino que también la experiencia del uso de sustancias en contextos específicos puede jugar un papel importante en la dirección e intensidad de las respuestas del organismo ante la droga. En este sentido, Siegel y Ramos (2002) señalaron que la RCC provocada por los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga es el mecanismo por el cual se produce una regulación homeostática de la acción neuroquímica de los compuestos de las drogas, lo que finalmente explicaría la tolerancia y el síndrome de abstinencia. De manera frecuente ciertos estímulos condicionados que pertenecen al contexto habitual del adicto evocan respuestas condicionadas opuestas a los efectos de la droga, y si la sustancia es administrada se compensan los efectos. Pero si la droga no se administra en presencia de esos estímulos, las respuestas condicionadas podrían percibirse como síntomas de abstinencia. Esto significa que las respuestas condicionadas de tolerancia y abstinencia son dos manifestaciones de un mismo fenómeno, con la posibilidad de estar bajo el control de los mismos mecanismos de condicionamiento.

Por lo tanto es fundamental considerar que se deben realizar nuevas evaluaciones de la RCC o en su caso, investigar otras posibles explicaciones de la tolerancia. Sin perder de vista en las nuevas investigaciones que las drogas producen una constelación de efectos y que la tolerancia no necesariamente se desarrolla en igual tasa a todos los efectos de una droga. Además, se genera tolerancia a ciertos efectos de una droga con mucha

mayor rapidez que a otros efectos de la misma droga, o en su caso habrá efectos ante los cuales no se desarrollará tolerancia (Kalant, et al., 1971; O'Brien, 1980).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como conclusión general podemos señalar que la mayoría de los estudios revisados tanto con animales como con humanos señalan que la tolerancia es un fenómeno asociativo. Podemos sugerir también que el modelo de condicionamiento de la tolerancia es un modelo robusto a partir de la evidencia empírica revisada tanto de la evaluación de la tolerancia como de las manipulaciones no farmacológicas de los estímulos ambientales asociados a la administración de las drogas. Se puede suponer que hay suficiente evidencia para afirmar que la tolerancia obedece, parcialmente, a los principios del condicionamiento pavloviano; sin embargo, al analizar los estudios realizados para evaluar la RCC muestran datos contradictorios. Este último punto es interesante porque a pesar de la fiabilidad y generalidad de los resultados de la investigación del modelo de condicionamiento de tolerancia, existen incongruencias en los resultados de éstas con respecto a la RCC como mecanismo central, más aún, dado que en algunas investigaciones no se pudo observar dicha respuesta, hay algunos autores que señalan que la RCC no es el mecanismo que explica la tolerancia.

Por otro lado, en el caso de las investigaciones sobre tolerancia cruzada, existen pocas investigaciones que demuestran la participación de los procesos de condicionamiento pavloviano (Cappell, et al., 1981; Vila, Peñalosa & Escobedo, 1984; Vila, et al., 1989). Sin embargo, a la fecha no se han realizado estudios que puedan demostrar plenamente que además de los procesos fisiológicos que subyacen a la tolerancia y tolerancia cruzada fisiológica entre nicotina y alcohol puedan estar implicados procesos asociativos, a partir de una RCC común.

Por lo anterior, sería importante evaluar a través de procedimientos experimentales la existencia de la RCC, cual es la función que desempeña en el desarrollo de tolerancia y su vínculo con algunos fenómenos relacionados con la adicción, como la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol.

Basados en estas consideraciones y en las dificultades para observar la RCC, las investigaciones con humanos podrían proporcionar información adicional sobre la RCC debido a que se pueden monitorear respuestas biológicas inducidas tanto por las drogas como por las señales asociadas a las drogas en dos procesos relevantes para la adicción, la tolerancia y la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol.

Por lo tanto el objetivo general de la tesis doctoral fue evaluar a través de procedimientos experimentales la naturaleza de las respuestas condicionadas y su relación con algunos fenómenos relacionados con la adicción como la tolerancia y la tolerancia cruzada.

Para lo cual se diseñaron tres experimentos cuyos objetivos particulares fueron, para el primer experimento, evaluar el desarrollo de tolerancia farmacológica en los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco con participantes humanos. Para el segundo, evaluar el desarrollo de tolerancia condicionada y la participación de RCC en los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco con participantes humanos. Y para el tercero, evaluar la tolerancia cruzada condicionada debida a la participación de la RCC en los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco y el alcohol en participantes humanos.

En la siguiente sección se detalla el Método General que se utilizó para estudiar el papel de la RCC en la tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina, así como el papel de la RCC en la tolerancia cruzada a los efectos sobre la tasa cardiaca entre nicotina y alcohol. En dicha sección se describen todos los aspectos metodológicos que comparten los tres experimentos que se llevaron a cabo.

MÉTODO GENERAL

Participantes:

Participaron en los tres experimentos 100 estudiantes de la licenciatura de Psicología de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la UNAM que quisieron colaborar voluntariamente, tanto hombres como mujeres, con un rango de edad de 19 y 24 años. El requisito de selección- inclusión fue que fumaran de 5 a 7 cigarros de tabaco por día, para lo cual se les aplicó la prueba de identificación de consumo de nicotina (Anexo 1). Los participantes no tuvieron problemas de salud ni estuvieron bajo prescripción médica al inicio y durante la investigación. Los participantes que se encontraron bajo algún tratamiento médico o psiquiátrico quedaron excluidos del experimento, así como aquellos que reportaron en la entrevista inicial, una historia de consumo mayor, o en su caso, tuvieron historias de consumo y/o abuso con otras drogas. A cada uno de los participantes se les explicó en qué consistió cada experimento, fueron informados de las normas y principios éticos para la investigación con humanos y firmaron un formato de consentimiento informado (Anexo 2), comprometiéndose a asistir durante el tiempo que duró el experimento. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a los grupos y se les dieron instrucciones para que no consumieran cigarros durante tres días antes del experimento. Cada estudiante participó individualmente en una sesión de 45 minutos aproximadamente.

Aparatos:

La tasa cardiaca se registró con un fotopletismógrafo (HR/BVP IOIT: Thouhgt Technology LTD). Una computadora marca Gateway una grabadora AIWA 130 y un CD de música de Reggae.

Variable dependiente:

La respuesta de tasa cardiaca se midió a través de un monitor que registra los cambios cardiacos segundo a segundo.

Drogas y Placebo:

La droga que se utilizó en los tres experimentos fue la nicotina (Marlboro: 1 mg de nicotina por cigarro). Para el placebo se utilizaron cigarros de lechuga marca Reeflive, los cuales no contienen nicotina. Para el tercer experimento además de la nicotina se utilizó alcohol en forma de Vodka marca Absolut, bebida destilada que contiene 40 grados de alcohol puro; el alcohol fue administrado oralmente en una mezcla de vodka (0.65 gr/kg) por 100 ml de jugo de naranja. La fórmula para calcular la cantidad de alcohol fue:

$$\text{gramos alcohol} = \frac{\text{volumen (expresado en c.c.)} \times \text{graduación} \times 0,8}{100}$$

Situación Experimental:

Las sesiones experimentales se llevaron a cabo en dos cuartos de 4X5 m acondicionados de la siguiente manera:

Ambiente A (A): Un cuarto que estuvo iluminado por dos lámparas de luz blanca (100 w 100 v). Una mesa de 1.7 X 0.90 m con una silla. El cuarto contó con un extractor de aire, el cual se mantuvo en funcionamiento durante el curso de las sesiones experimentales. Asimismo, se contó con una mesa adicional en la cual se colocaron la computadora y la grabadora de música. La música y un cambio de luz de normal a baja intensidad se utilizaron como estímulos asociados al consumo de la nicotina del tabaco.

Ambiente B (B): Un cuarto que estuvo iluminado por dos lámparas de luz blanca (100 w 100 v). Una mesa de 1.7 X 0.90 m con una silla. El cuarto contó con un extractor de aire, el cual se mantuvo en funcionamiento durante el curso de las sesiones experimentales.

Procedimiento:

La sesión comenzó cuando el investigador tomó un registro de la respuesta de tasa cardiaca al participante antes de la relajación (registro A). Después se le pidió que se relajara durante diez minutos siguiendo las instrucciones grabadas, al final del periodo de relajación se tomó nuevamente

un registro de la tasa cardiaca (registro D). Posteriormente se le informó el procedimiento para fumar.

Fase de Adquisición:

Esta fase se llevó a cabo en una sesión con cinco ensayos. Al inicio de cada sesión se les dieron las instrucciones para fumar. Cuando las sesiones fueron de administración de la nicotina y se llevaron a cabo en el ambiente A los ensayos se condujeron de acuerdo a lo siguiente: Tres minutos antes de dar la primera bocanada se realizó un cambio en la intensidad de la luz ambiental del cuarto (de normal a baja intensidad) y se presentó la música. Cada ensayo consistió en fumar cuatro bocanadas con un intervalo entre bocanadas de veinte segundos. Cada bocanada consistió en fumar (aspirar) el humo del cigarro por la boca durante dos segundos, manteniendo el humo en los pulmones durante dos segundos. Tres minutos después de terminar de fumar las cuatro bocanadas se tomó un registro de la tasa cardiaca. Durante el intervalo entre ensayos se hizo el cambio de intensidad de luz (de baja a normal) y se suspendió la música. Cuando las sesiones de administración de la nicotina fueron en el ambiente B, los ensayos fueron idénticos a los de administración de la droga, pero no hubo cambios de luz ambiental ni se presentó la música.

Para el grupo que recibió placebo (cigarro de lechuga) las condiciones ambientales fueron idénticas al grupo nicotina excepto que no se administró la nicotina.

Prueba de tolerancia:

Transcurridos 5 minutos después del último ensayo de adquisición, se llevó a cabo la prueba de tolerancia. Se administró nicotina a través de cigarros a los grupos, las instrucciones para fumar fueron idénticas a las anteriores. Tres minutos después de terminar de fumar las cuatro bocanadas se tomó un registro de la tasa cardiaca.

Prueba de la RCC:

Transcurridos 5 minutos después de la prueba de tolerancia, se llevó a cabo la prueba de la RCC en un ensayo, administrando placebo (cigarros de

lechuga) a cada uno de los grupos en presencia o ausencia de los estímulos ambientales relacionados o no con la droga, así como tomando un registro de la tasa cardíaca.

Análisis de los Datos

Los datos de los experimentos fueron analizados de la siguiente manera: durante la fase de entrenamiento los datos se analizaron utilizando un ANOVA factorial de medidas repetidas con dos factores, como primer factor los grupos y como segundo factor el número de ensayo. Durante las pruebas de tolerancia, de RCC y tolerancia cruzada, los datos se analizaron con una prueba t de Student. Cuando los ANOVAs fueron significativos, se llevaron a cabo análisis de comparaciones posteriores con la prueba Scheffé. En todas las pruebas, el nivel de significancia fue menor de 0.05.

EXPERIMENTO 1

Evaluación de la tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco en humanos

La nicotina es un psicoestimulante que ejerce poderosos efectos en el cerebro, la médula espinal, el corazón y otras estructuras al activar los receptores de la acetilcolina tipo nicotínicos. En el sistema nervioso periférico, incrementa la tasa cardíaca, la presión arterial y la contractibilidad cardíaca. En el sistema nervioso central, produce un incremento en la actividad psicomotora, las funciones cognitivas, la ejecución sensoriomotora, la atención y la consolidación de la memoria (Julien, 2002).

Diversos estudios han reportado que se puede producir tolerancia farmacológica a los diferentes efectos producidos por la nicotina (Epstein, Caggiula, Perkins, McKenzie & Smith, 1991). Por ejemplo, se ha reportado que la nicotina administrada a través de la inhalación del humo de cigarro de tabaco, desarrolla tolerancia rápidamente a los efectos cardiovasculares (Epstein et al., 1991; Perkins, Grobe, Epstein, Caggiula, Stiller & Jacob, 1993; Perkins, et al., 1994). También se ha observado que los usuarios de la nicotina del tabaco requieren de administraciones frecuentes, no sólo para obtener el efecto de las primeras ocasiones, sino también para evitar el síndrome de abstinencia y los fuertes deseos por la droga (West & Russell, 1987).

Esta investigación se llevó a cabo con el objeto de evaluar el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco sobre la tasa cardíaca independientemente del efecto del ambiente.

De acuerdo a los resultados de otras investigaciones se puede predecir que a los participantes que se les administre dosis repetidas de nicotina, desarrollarán tolerancia en comparación con los participantes a los que se les administre nicotina en una sola ocasión (Epstein et al., 1991; Perkins et al., 1993).

Método

Participantes:

Veinte estudiantes universitarios que cumplieron con las características mencionadas en el Método General.

Aparatos:

Los aparatos, materiales y la droga fueron las descritas con anterioridad en el Método General.

Situación Experimental:

Las sesiones se llevaron a cabo en el ambiente B para ambos grupos. La respuesta que se monitoreó fue la tasa cardiaca, lo anterior de acuerdo con lo descrito en el Método General.

Procedimiento:

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos ($n=10$), grupo nicotina (GNIC) y grupo placebo (GPLA).

Fase de Adquisición:

La fase de adquisición fue idéntica a la descrita en el Método General. La Tabla 1 presenta el diseño utilizado en este experimento, los grupos difieren solo en el tipo de cigarros que fumaron, para el grupo GPLA, los cigarros fueron de lechuga, mientras que para el grupo GNIC los cigarros fueron con nicotina.

Prueba de tolerancia:

La fase de prueba de tolerancia fue idéntica a la descrita en el Método General.

Situación Experimental:

Las sesiones se llevaron a cabo en el ambiente B para los dos grupos.

Tabla 1
Diseño del experimento 1

Grupos	Adquisición		Prueba de Tolerancia	
GNIC ($n=10$)	B	→ N	B	→ N
GPLA ($n=10$)	B	→ P	B	→ N

GNIC= Grupo Nicotina; GPLA= Grupo Placebo; N= Nicotina P= Placebo
B= Ambiente B

Resultados y Discusión

El objetivo de este experimento fue evaluar el desarrollo de tolerancia a los efectos de la nicotina del tabaco sobre la tasa cardiaca. Los resultados de la línea base (antes y después de la relajación) se muestran con los puntos señalados en A y D de la Figura 1. Como puede observarse, la media de la tasa cardiaca antes de la relajación, tanto del grupo GNIC como el grupo GPLA fue de 83 y 80 latidos por minuto respectivamente y después de la relajación muestran una disminución, con un promedio de 73 y 75 latidos por minuto. Una ANOVA 2 (grupo) x 2 (antes y después) no encontró un efecto principal estadísticamente significativo de grupo, es decir, que no existen diferencias significativas entre el grupo GNIC y GPLA, $F(1,18) = 0.393$, $p < 0.535$; sin embargo, al comparar las medidas antes y después de la relajación confirmó que si existen diferencias para cada grupo $F(1, 18) = 24.895$, $p < 0.0001$. La interacción grupo por la condición antes y después de la relajación tampoco fue estadísticamente significativa, $F(1, 18) = 0.420$, $p < 0.630$.

Los cambios en la tasa cardiaca a través de los cuatro ensayos de adquisición de tolerancia se muestran en la parte derecha de la Figura 1. El efecto inicial de la nicotina fue incrementar la tasa cardiaca en el grupo GNIC, como puede observarse este efecto disminuyó en función del número de exposiciones a la droga, por el contrario, el grupo GPLA no mostró cambios significativos sobre la tasa cardiaca. Una ANOVA de medidas repetidas 2 (grupo) x 2 (nicotina-placebo) reveló diferencias estadísticamente significativas

en el efecto principal de grupo, $F(1,18) = 14.864$, $p < 0.001$, así como intra-grupo, al comparar las medidas de los cuatro ensayos de nicotina y los cuatro ensayos de placebo $F(5, 90) = 18.446$, $p < 0.0001$. Un aspecto importante es que refleja un efecto de interacción significativo de grupos-ensayos, $F(5,90) = 18.754$, $p < 0.0001$.

Los resultados de la prueba de tolerancia se muestran en la Figura 2. Se observó que el promedio de la tasa cardiaca para el grupo GPLA fue de 95 latidos por minuto, mientras que para el grupo GNIC fue de 80 latidos por minuto. Una *t* de Student relacionada mostró que las diferencias entre ambos grupos son estadísticamente significativas, $t(18) = 3.707$, $p < 0.002$. Estos resultados confirman que el grupo GNIC desarrolló tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco, en comparación con el grupo GPLA.

Los resultados del primer experimento apoyan la idea de que la exposición a repetidas dosis de droga durante una sesión produce una disminución de los efectos de la nicotina sobre la tasa cardiaca, manifestándose así la tolerancia (Epstein et al., 1991; Murray, 1979). Los resultados de este experimento sugieren que cuando se administra nicotina de manera repetida, se desarrolla tolerancia aguda a los efectos de la nicotina del tabaco sobre la tasa cardiaca en comparación con el grupo al cual se le administró nicotina en una sola ocasión (sesión de prueba). Estos resultados son consistentes y fortalecen los resultados de otras investigaciones respecto de la existencia de tolerancia aguda a los efectos de la nicotina en participantes humanos (Perkins et al., 1993; Perkins et al., 1994).

El organismo se hace menos sensible a los efectos de una droga cuando ésta se administra de manera repetida, la persona que ha desarrollado tolerancia tiende a ingerir cada vez más cantidad para alcanzar los efectos deseables anteriores. Molero y Muñoz (2005) señalaron que la tolerancia puede ser consecuencia de la farmacodinamia que presenta la nicotina, la cual puede ser tanto aguda, que se desarrolla en unos pocos minutos y acaba a las pocas horas, como crónica, que aparece a los pocos días y puede permanecer durante meses. Es importante señalar que los términos agudo y crónico hacen

referencia a la duración de la sensibilidad reducida a una droga después de su administración. De acuerdo con Molero y Muñoz (2005) las consecuencias agudas resultan de una simple pérdida de las acciones farmacológicas primarias de una droga que son evidentes después de la primera dosis, cuando sus efectos desaparecen. Los efectos crónicos y agudos de la nicotina sobre la sensibilidad de los receptores donde actúa son esencialmente diferentes a los de la mayoría de las drogas adictivas. Una dosis farmacológicamente activa de nicotina estimula los receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh). Pero a este efecto estimulante le sigue un período de insensibilidad del receptor, el cual no se puede volver a estimular durante un breve período. Dado que la nicotina no se degrada enzimáticamente en el espacio sináptico, como lo hace la propia acetilcolina, los receptores pueden volver a estimular después de su desensibilización, repitiéndose el proceso hasta que la nicotina se elimina aproximadamente al cabo de las 2 horas. Esta tolerancia aguda, es decir, esta insensibilidad del receptor nACh una vez que se ha estimulado por la nicotina, es una característica peculiar de esta droga. Algunos efectos de la nicotina, como el incremento en la frecuencia cardíaca, son atribuibles a la tolerancia aguda. Esta acción bifásica de la nicotina (estimulación del receptor y posterior desensibilización) es la responsable de que, después de su administración repetida, no sólo no se reduzca el número de receptores nicotínicos para la nACh, sino que incluso pueda incrementarse. Este hecho explica los efectos psicológicos característicos inducidos por la nicotina, y por su retirada, ya que actúa más como un antagonista que como un agonista para su sitio de unión. Por lo tanto, la tolerancia crónica a esta sustancia está restringida a los cambios que induce en el número de receptores nicotínicos.

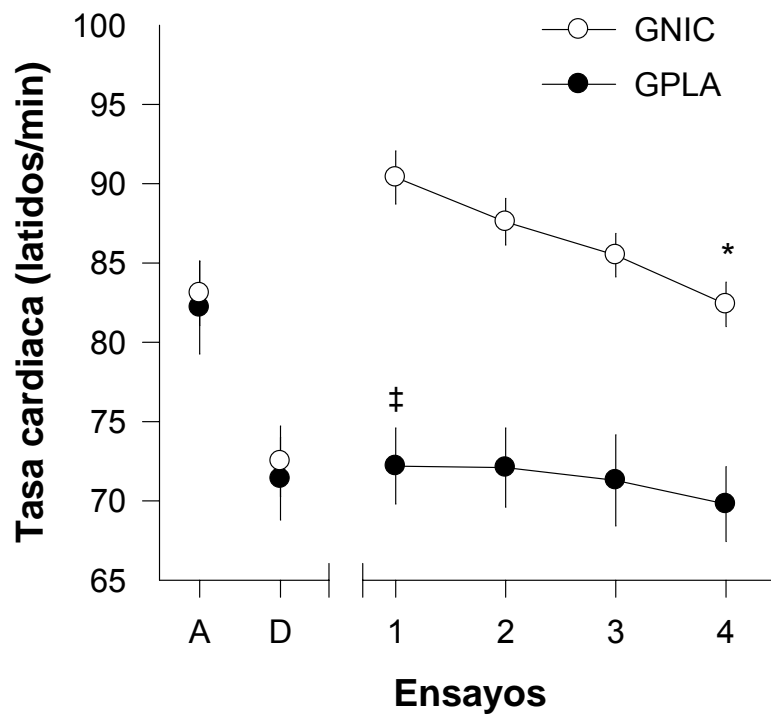


Figura 1.- Muestra la media de la tasa cardiaca \pm error estándar durante el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco obtenidos por los participantes de ambos grupos (GNIC, grupo nicotina y GPLA, grupo placebo) en los diferentes ensayos de adquisición. A y D señalan la media de la tasa cardiaca obtenidos antes (A) y después (D) de la relajación. Se observa un decremento significativo en el grupo GNIC después de administraciones sucesivas de la droga. El símbolo * señala diferencias significativas en el primer y cuarto ensayo intra-grupo. El símbolo ‡ indica diferencias significativas entre grupos.

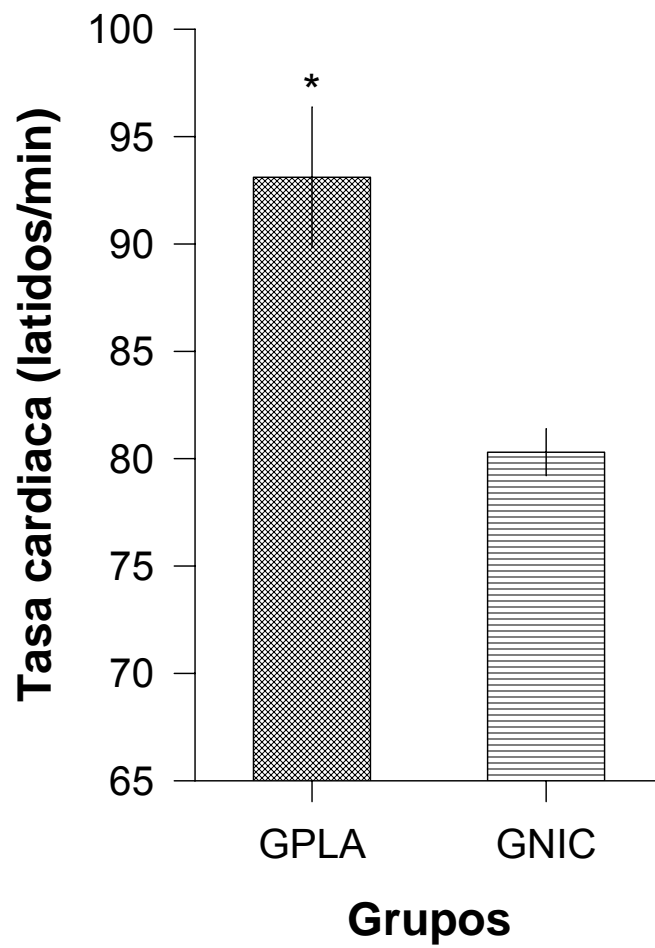


Figura 2.- Muestra la media de la tasa cardiaca \pm error estándar durante la prueba de tolerancia obtenida por cada grupo. Como se puede observar, existe una diferencia significativa entre el promedio de latidos por minuto del grupo GPLA (placebo) y el grupo GNIC (nicotina). El símbolo * señala diferencias significativas entre los grupos.

EXPERIMENTO 2

Evaluación de la influencia de factores de condicionamiento pavloviano en el desarrollo de la tolerancia a los efectos cardiovasculares producidos por la nicotina del tabaco

Se han llevado a cabo varias investigaciones con animales y humanos que muestran que la tolerancia puede ser modificada por factores de aprendizaje y proveen una fuerte evidencia al modelo de condicionamiento de tolerancia. Este modelo predice que la tolerancia se produce, en parte, porque los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga, provocan una respuesta condicionada compensatoria (RCC), que atenúa los efectos incondicionales de la droga (Davis, 2003; Siegel, 1999; Siegel, et al., 2000; Siegel & Ramos, 2002).

Por ejemplo, Epstein, et al. (1991) evaluaron la tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco en participantes humanos. Los resultados mostraron que el grupo que fumó los cigarrillos en un mismo ambiente desarrolló tolerancia. Por el contrario, la tolerancia no se observó cuando las condiciones ambientales que señalan la administración de la nicotina fueron cambiadas.

De acuerdo al modelo de condicionamiento de tolerancia, los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga provocan una RCC que atenúa los efectos incondicionales de la droga. El experimento de Epstein et al. (1991) evaluó la tolerancia demostrando la especificidad ambiental de la tolerancia; sin embargo, Epstein no proporcionó evidencia directa de la manifestación de la RCC; hay muy pocos estudios con humanos (Newlin, 1986) que evalúan la participación de la RCC que subyace a la tolerancia. En la mayoría de las investigaciones ha sido inferida partir de los resultados obtenidos.

El presente experimento tuvo dos objetivos, evaluar la participación de procesos de condicionamiento pavloviano en el desarrollo de tolerancia a los efectos de la nicotina del tabaco en humanos, y el segundo, aportar evidencia

empírica de la participación de la RCC en el desarrollo de tolerancia. De acuerdo a los resultados de investigaciones realizadas con animales de laboratorio, se esperaría que el grupo al que se administre nicotina asociada a los estímulos ambientales muestre tolerancia condicionada a los efectos sobre la tasa cardíaca ante dichos estímulos asociados a la droga. A diferencia de otras investigaciones, se pretendió observar la RCC en el ambiente asociado al consumo de nicotina cuando se administre un placebo, en comparación con un grupo control.

Método

Participantes:

Participaron cuarenta estudiantes que cumplieron con las características mencionadas en el Método General.

Aparatos y Materiales:

Los aparatos, la droga, la grabadora y un CD de música fueron descritos en el Método General.

Situación Experimental:

Las sesiones se llevaron a cabo en ambos ambientes para los dos grupos.

Procedimiento:

El procedimiento fue igual al descrito con anterioridad en el Método General, excepto en lo siguiente: los participantes fueron asignados aleatoriamente a cada condición experimental, veinte participantes consumieron nicotina en el ambiente A y placebo en el ambiente B; los veinte participantes restantes consumieron nicotina en el ambiente B y placebo en el ambiente A. La Tabla 2 presenta el diseño utilizado en este experimento.

Fase de Adquisición:

Esta fase se llevó a cabo en una sesión con cuatro ensayos. Al inicio de cada sesión se le dieron las instrucciones para fumar descritas en el Método

General. Cuando las sesiones fueron de administración de la nicotina y se llevaron a cabo en el ambiente A, los ensayos se condujeron de acuerdo a lo siguiente: tres minutos antes de dar la primera bocanada se realizó un cambio en la intensidad de la luz ambiental del cuarto (de normal a baja intensidad) y se presentó la música. Durante el intervalo entre ensayos se hizo el cambio de intensidad de luz (de baja a normal) y se interrumpió la música. Cuando las sesiones de administración de la nicotina fueron en el ambiente B, los ensayos fueron idénticos a los de administración de la droga, pero no hubo cambios de luz ambiental ni se presentó la música. Cuando los participantes recibieron placebo (cigarro de lechuga); las condiciones ambientales en A y B fueron idénticas a la administración de nicotina excepto por el uso del placebo.

Prueba de tolerancia:

La prueba de tolerancia fue idéntica a la descrita en el Método General.

Prueba de la RCC:

Para la prueba de RCC, los participantes fueron asignados aleatoriamente a cada condición de prueba; cada participante consumió placebo (cigarros de lechuga) en cada uno de los ambientes.

Tabla 2
Diseño del Experimento 2

Grupo	Adquisición				Prueba de RCC	
NA (n=40)	(n=20)	A	→ N	B	→ P	NAPA (n=10) → P
						NAPB (n=10) → P
	(n=20)	A	→ P	B	→ N	NBPA (n=10) → P
						NBPB (n=10) → P

NA= Grupo Nicotina; A= Ambiente A; B= Ambiente B; N= Nicotina; P= Placebo
 NAPA= Grupo Nicotina/ EA Placebo en EA; NAPB= Grupo Nicotina/ EA Placebo en EB
 NBPA= Grupo Nicotina/EB Placebo en EA; NBPB= Grupo Nicotina/ EB Placebo en EB

Resultados y Discusión

Los resultados de la línea base (antes y después de la relajación) se muestran con los puntos señalados en A y D de la Figura 3. Como puede observarse, la media de la tasa cardiaca para cada grupo antes de la relajación, fue de 80 y 77 latidos por minuto respectivamente y después de la relajación muestran una disminución, con un promedio de 65.85 y 70.5 latidos por minuto. Una ANOVA 2 (grupo) x 2 (antes y después) no encontró un efecto principal estadísticamente significativo de grupo, $F(1, 18) = 0.232$, $p < 0.633$; sin embargo, al comparar las medidas antes y después de la relajación confirmó que si existen diferencias para cada grupo $F(1, 18) = 29.599$, $p < 0.0001$. La interacción grupo por la condición antes y después de la relajación tampoco fue estadísticamente significativa, $F(1, 18) = 0.446$, $p < 0.852$.

Los cambios en la tasa cardiaca a través de los cuatro ensayos de adquisición de tolerancia se muestran en la parte derecha de la Figura 3. Los datos de este experimento muestran que el efecto inicial de la nicotina del tabaco fue incrementar la tasa cardiaca. Como puede observarse este efecto disminuyó en el curso de los ensayos, haciéndose cada vez menos pronunciado evidenciando así el desarrollo de tolerancia, en comparación con los ensayos en los que se administró placebo. Un ANOVA de medidas repetidas reveló diferencias significativas entre los grupos, $F(1, 38) = 10.920$, $p < 0.001$; los resultados de los ensayos de cada grupo difirieron significativamente, $F(5, 70) = 15.231$, $p < 0.0001$, así como en la interacción grupos-ensayos $F(5, 70) = 3.451$, $p < 0.008$.

Los resultados de la prueba de la RCC mostraron que cuando se administra el placebo en el ambiente asociado a la administración de la droga, los participantes exhiben una respuesta de disminución de la tasa cardiaca (condición señalada con la palabra Igual en la Figura 4); mientras que cuando se les administra placebo en ausencia de los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga, la tasa cardiaca se incrementa (condición señalada con la palabra diferente en la Figura 4). Una T de Student reveló diferencias significativas al comparar las condiciones de ambiente de

adquisición y prueba igual vs ambiente de adquisición y prueba diferente, $T(19) = 6.688, p < 0.001$.

Este experimento fue diseñado para evaluar la participación de procesos de condicionamiento pavloviano en el desarrollo de tolerancia a los efectos sobre la tasa cardiaca y la evaluación de la RCC cuando se administra placebo en el ambiente asociado al consumo de nicotina. Como se mencionó previamente, el aprendizaje influye en la forma en cómo se responde a las drogas y el papel que juega en el desarrollo de tolerancia a los efectos de la nicotina sobre la tasa cardiaca (Siegel, 1979, 1983, 1999; Siegel et al., 2000; Siegel & Ramos, 2002). Los resultados de este experimento sugieren que cuando se administra nicotina de manera repetida en un ambiente específico, se desarrolla tolerancia aguda a los efectos sobre la tasa cardiaca en dicho ambiente, en comparación con el grupo al cual la adquisición de tolerancia y prueba se realizan en ambientes distintos. Asimismo, proporcionan evidencia directa de la RCC que subyace a la tolerancia, cuando los participantes consumen placebo en presencia de los estímulos ambientales asociados al consumo de nicotina al exhibir una respuesta de disminución de la tasa cardiaca, en comparación con aquellos que consumen placebo en ausencia de dichos estímulos. Estos resultados son consistentes y fortalecen los resultados de otras investigaciones en relación a la tolerancia condicionada a los efectos de la nicotina realizados con animales de laboratorio y en participantes humanos (Cepeda-Benito et al., 2005; Davis, 2003; Epstein et al., 1991).

Como una importante prueba de generalidad del modelo de condicionamiento de tolerancia y adicción a las drogas, estos resultados aportan evidencia empírica de la RCC que subyace a la tolerancia y son consistentes con las observaciones de la RCC realizada en experimentos con animales de laboratorio (Siegel, 1978, 1979). Siegel y Ramos (2002) señalaron que la RCC provocada por los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga es el mecanismo por el cual se produce una regulación homeostática de la acción neuroquímica de los compuestos de las drogas, lo que finalmente explicaría la tolerancia. La demostración de la RCC es consistente con la investigación de Newlin (1986) la cual constituye una

evidencia más de la RCC y se complementa con los hallazgos obtenidos por Vila y Miranda (1989) respecto a una RC inhibitoria. La aportación de la demostración de la RCC, contribuye a la afirmación de que la RCC es el mecanismo de aprendizaje responsable de la tolerancia condicionada al interactuar en sentido opuesto la RI para que la tolerancia se exprese.

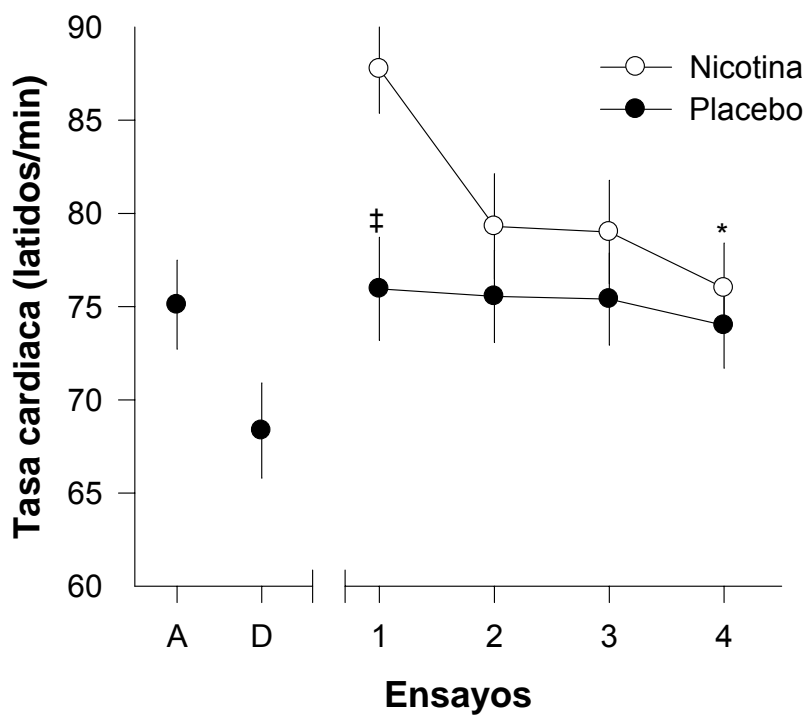


Figura 3.- Muestra la media de la tasa cardiaca \pm error estándar durante el desarrollo de tolerancia condicionada a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco obtenidos por los participantes de ambos grupos en la fase de adquisición; los círculos abiertos muestran una disminución del efecto sobre la tasa cardiaca después de administraciones sucesivas de nicotina, mientras que los círculos cerrados muestran el efecto obtenido después de administraciones de placebo en el mismo ambiente. El símbolo * señala diferencias significativas en el primer y cuarto ensayo intra-grupo; el símbolo ‡ indica diferencias entre grupos en el primer ensayo de adquisición.

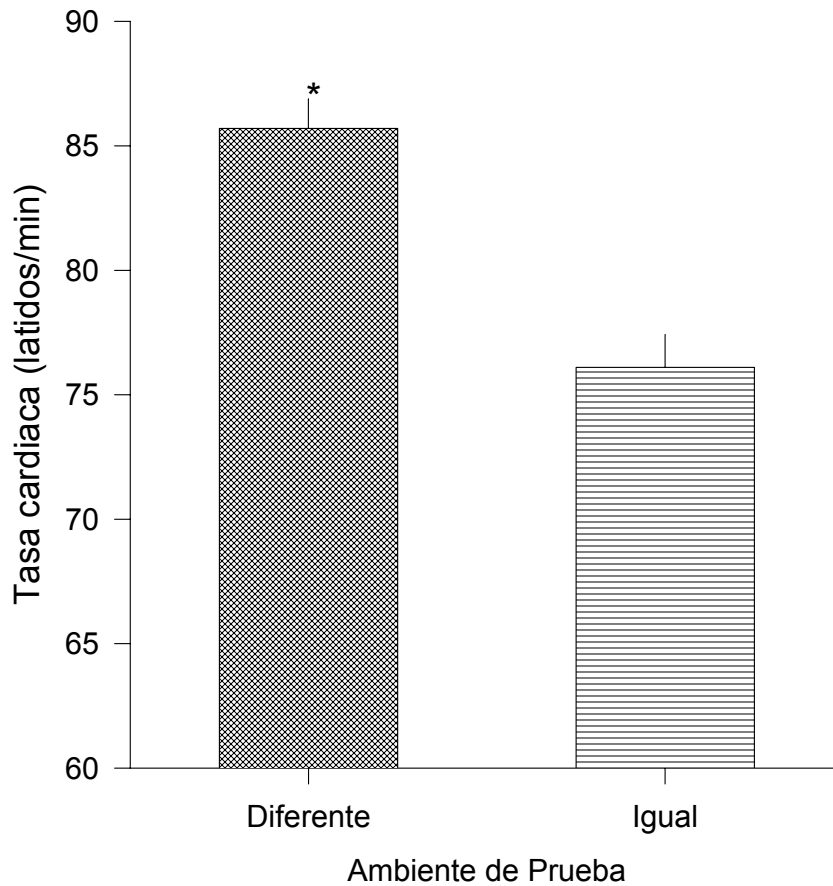


Figura 4.- Muestra una comparación de los distintos efectos producidos cuando se administra placebo en presencia o ausencia de los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga. La palabra diferente señala las condiciones experimentales en las que la administración de nicotina y placebo fueron en ambientes diferentes. La palabra igual señala las condiciones experimentales en las que el ambiente de adquisición y prueba para la administración de nicotina y placebo fue el mismo. El símbolo * señala diferencias significativas entre ambas condiciones.

EXPERIMENTO 3

Evaluación del papel de las asociaciones ambiente-droga y la RC en el desarrollo de la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol

Un consumidor de una droga generalmente es usuario de otras drogas. La ingesta de alcohol y el fumar cigarros de tabaco están fuertemente asociados. Estudios clínicos indican que a los pacientes diagnosticados con dependencia al alcohol es común que sean diagnosticados también como dependientes a la nicotina (Drobos, 2002).

Hay muchas formas en las cuales el alcohol y la nicotina pueden interactuar; por ejemplo, a nivel cardiovascular, la nicotina produce taquicardia, aumento de la presión arterial, de la contractilidad cardiaca y del consumo de oxígeno miocárdico; también produce vasoconstricción periférica (Carlson, 2002; Molero & Muñoz, 2005; Picciotto & Corrigan, 2002). De manera similar, los efectos iniciales de dosis altas o los efectos de dosis bajas del alcohol después de una ingesta aguda se caracterizan por elevar la tasa cardiaca y la presión arterial; estos y otros efectos son provocados en su mayor parte por el acetaldehído que se forma al metabolizarse el alcohol (Estruch, 2002).

Varios estudios que han examinado la relación entre el incremento de receptores nicotínicos del cerebro y el desarrollo de tolerancia a efectos selectivos tanto conductuales como fisiológicos provocados por el uso de diferentes dosis de nicotina así como la exposición crónica al alcohol, sugieren que tanto la exposición crónica a la nicotina como al alcohol podrían provocar una sobre regulación de los receptores nicotínicos paralelo al desarrollo de tolerancia.

Collins, et al., (1988) encontraron que la sobre-regulación de los receptores nicotínicos ocurre porque la nicotina induce una activación inicial seguida por un periodo de desensibilización de dichos receptores. Estos autores suponen que el etanol podría interactuar de manera indirecta con los

receptores nicotínicos al estabilizarlos ya que son altamente afines. El etanol podría interactuar con la nicotina perturbando la función de los receptores nicotínicos y el incremento de fumar cigarrillos podría estar relacionado a la cantidad del bloqueo funcional de estos receptores inducido por el etanol.

Si el alcohol estabiliza los receptores nicotínicos desensibilizados, se podría suponer que el uso conjunto del tabaco y el alcohol podrían tener efectos similares sobre los receptores nicotínicos. Además Collins, et al. (1988) señalaron que la tolerancia al alcohol se debe en parte a la alteración del número de receptores nicotínicos o su función ya que encontraron que los animales tolerantes a la nicotina tienen un mayor número de receptores nicotínicos que animales que no son tolerantes y que la tolerancia al alcohol podría ser debida en parte a la alteración del número de receptores nicotínicos o su función. Si este es el caso, parecería razonable anticipar que podría existir tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol, aunque sólo para ciertos efectos, como la temperatura corporal y la tasa cardiaca.

Lo anterior sugiere que los efectos de la nicotina y el etanol podrían estar mediados por los mismos mecanismos. Confirma esta sugerencia la observación de que la administración crónica del etanol conduce al desarrollo de tolerancia al etanol y tolerancia cruzada a algunos efectos de la nicotina (Collins, et al., 1988).

Collins, et al. (1988) evaluaron el desarrollo de tolerancia y tolerancia cruzada entre nicotina-etanol y etanol-nicotina a los efectos sobre la temperatura corporal y tasa cardiaca en ratones. Los resultados mostraron que los sujetos del grupo 1 (al cual se le administró una dieta que contenía etanol) desarrollaron tolerancia a los efectos del etanol sobre la temperatura corporal y tolerancia cruzada a los efectos de la nicotina sobre la temperatura corporal y la tasa cardiaca, mientras que los animales del grupo 3 (a los cuales se les administraron infusiones de nicotina) mostraron tolerancia a los efectos de la nicotina sobre la temperatura corporal y tolerancia cruzada a los efectos del etanol sobre la temperatura corporal. Collins, et al (1988) concluyeron que el desarrollo de tolerancia y tolerancia cruzada no es igual para todos los efectos

medidos e incluso hay efectos a los que no se desarrolla tolerancia o tolerancia cruzada.

Por otra parte, De Fiebre y Collins (1993) evaluaron el desarrollo de tolerancia al etanol y tolerancia cruzada entre etanol y nicotina a los efectos sobre la actividad locomotora, tasa cardiaca y temperatura corporal en dos razas de ratones (SS sueño corto y SL sueño largo), así como la participación de factores genéticos en estos fenómenos. Con base en sus resultados, estos investigadores argumentaron que la tolerancia al etanol y la tolerancia cruzada entre etanol y nicotina son reguladas por el genotipo, ya que la cepa de ratones SL desarrolló una mayor tolerancia al etanol y mayor tolerancia cruzada entre etanol y nicotina que los ratones de la cepa SS. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el etanol y la nicotina podrían compartir sitios de acción y genes comunes que regulen las respuestas a estas dos drogas.

Algunas investigaciones han reportado que los procesos de condicionamiento pavloviano están implicados en la tolerancia cruzada a diversas drogas (Cappell, et al., 1981; Vila, et al., 1984; Vila, et al., 1989). De esta manera, el modelo de condicionamiento de tolerancia predice que los estímulos ambientales asociados a la primera droga provocan una RCC que atenúa sus efectos, si la segunda droga es administrada en presencia de dichos estímulos producirán la RCC que atenuará los efectos de la segunda droga. Si los efectos de ambas drogas son similares se observará tolerancia cruzada condicionada, si los efectos de las dos drogas son opuestos, podrá observarse el desarrollo de sensibilización a los efectos de la segunda droga (Vila, et al., 1984; Vila, et al., 1989).

Los experimentos de tolerancia cruzada que se han reportado han sido llevados a cabo experimentando con animales de laboratorio (Cappell, et al., 1981; Hinson, et al., 1982; Vila, et al., 1989) es decir, que no hay experimentos que utilicen participantes humanos. Asimismo, a la fecha no se han realizado experimentos que evalúen la participación de procesos de condicionamiento pavloviano en la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol, por lo que el objetivo de este experimento fue evaluar la contribución de procesos de

condicionamiento pavloviano en el desarrollo de tolerancia cruzada y la participación de la RCC en los efectos cardiovasculares de la nicotina y el alcohol en sujetos humanos.

De acuerdo a las predicciones del modelo de condicionamiento de la tolerancia a las drogas, la tolerancia a la primera droga ocurre cuando los estímulos ambientales asociados a su administración, son capaces de provocar una RCC que atenúa los efectos incondicionados de la droga. Si en la fase de prueba se administra una segunda droga, que tenga efectos similares a la primera, en presencia de los estímulos ambientales asociados a la administración de la primera droga, la RCC provocada atenuará los efectos incondicionados de la segunda droga. Por lo tanto, se esperaría que los participantes que desarrollen tolerancia a los efectos sobre la tasa cardiaca de la nicotina del tabaco, desarrollen tolerancia cruzada a los efectos del alcohol cuando se administre en presencia de las señales ambientales asociadas a la administración de la nicotina.

Método

Participantes:

Cuarenta estudiantes universitarios que cumplieron con las características mencionadas en el Método General.

Aparatos:

Los aparatos, materiales y las drogas fueron las descritas con anterioridad en el Método General.

Situación Experimental:

Las sesiones se llevaron a cabo en ambos ambientes para los dos grupos, de acuerdo con lo descrito en el Método General.

Procedimiento:

El procedimiento fue igual al descrito con anterioridad en el Método General, excepto en lo siguiente: Se les dieron indicaciones a los participantes para que la bebida de alcohol fuera consumida en aproximadamente tres minutos. La Tabla 3 presenta el diseño utilizado en este experimento, los participantes consumieron cigarrillos con nicotina o cigarrillos de lechuga de acuerdo a lo siguiente, veinte participantes consumieron nicotina en el ambiente A y placebo en el ambiente B (grupo TC/NA); los veinte participantes restantes consumieron nicotina en el ambiente B y placebo en el ambiente A (grupo TC/NB).

Fase de Adquisición:

Esta fase se llevó a cabo de la misma forma que en el Experimento 2.

Fase de Prueba de Tolerancia Cruzada:

La prueba de tolerancia cruzada se llevó a cabo de la siguiente manera: a los participantes de cada grupo (TC/NA y TC/NB) se les dividió en dos subgrupos ($n=10$); a cada subgrupo se le administró alcohol en los dos distintos ambientes, A y B.

Fase de Readquisición:

La fase de readquisición fue idéntica a la primera fase de adquisición.

Prueba de Tolerancia:

Transcurridos cinco minutos después del último ensayo de readquisición, se llevó a cabo la prueba de tolerancia.

Tabla 3
Diseño del experimento 3

Grupo	Adquisición	Prueba de Tolerancia Cruzada	Readquisición	Prueba de Tolerancia
TC/N ($n=40$)	A → D1	A → D2	A → D1	A → D1
		B → D2		B → D1
	B → D1	B → D2	B → D1	B → D1
		A → D2		A → D1

TC/N= Grupo Tolerancia Cruzada Nicotina A= Ambiente A D1= Nicotina
B= Ambiente B D2= Alcohol

Resultados y Discusión

Los resultados de la línea base (antes y después de la relajación) se muestran con los puntos señalados en A y D de la Figura 5. Como puede observarse, la media de la tasa cardiaca para cada grupo antes de la relajación fue de 81.8 y 71.6 latidos por minuto respectivamente y después de la relajación muestran una disminución, con un promedio de 70.5 y 65.85 latidos por minuto. Una ANOVA 2 (grupo) x 2 (antes y después) no encontró un efecto principal estadísticamente significativo de grupo, $F(1, 18) = 0.357$, $p < 0.554$; sin embargo, al comparar las medidas antes y después de la relajación confirmó que si existen diferencias para cada grupo $F(1, 18) = 10.748$, $p < 0.0001$. La interacción grupo por la condición antes y después de la relajación tampoco fue estadísticamente significativa, $F(1, 18) = 0.539$, $p < 0.762$.

Los cambios en la tasa cardiaca a través de los cuatro ensayos de adquisición de tolerancia se muestran en la parte derecha de la Figura 5. Los datos de este experimento mostraron que el efecto inicial de la nicotina del tabaco fue incrementar la tasa cardiaca. Como puede observarse este efecto disminuyó en el curso de los ensayos, haciéndose cada vez menos pronunciado, en comparación con los ensayos en los que se administró placebo. Un ANOVA de medidas repetidas reveló diferencias significativas entre grupos $F(1, 38) = 19.204$, $p < 0.001$; los resultados de los ensayos de cada grupo difirieron significativamente, $F(5, 90) = 36.779$, $p < 0.001$, así como en la interacción grupos-ensayos $F(5, 90) = 10.541$, $p < 0.001$. El grupo en el que la fase de adquisición se llevó a cabo en el mismo ambiente desarrolló tolerancia, mientras que el grupo al cual la fase de adquisición y prueba fue en ambientes diferentes, no desarrolló tolerancia.

Los resultados de la prueba de tolerancia cruzada mostraron que cuando se administra el alcohol en el ambiente asociado a la administración de la nicotina, los participantes exhiben una respuesta de disminución de la tasa cardiaca (grupo señalado como Igual en la Figura 6); mientras que cuando se les administra alcohol en ausencia de los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga, la tasa cardiaca se incrementa (grupo señalado

como Diferente en la Figura 6). Una *t* de Student relacionada confirmó diferencias significativas entre los puntajes de ambos grupos $t(38) = 15.036$, $p < 0.001$.

Resultados de la Readquisición:

Los cambios en la tasa cardiaca a través de los cuatro ensayos de readquisición de tolerancia se presentan en la Figura 7. Los datos de esta fase mostraron que el efecto inicial de la nicotina del tabaco no produjo incrementos en la tasa cardiaca en comparación al puntaje de línea base. Como puede observarse el efecto se mantuvo en el curso de los ensayos, haciéndose cada vez menos pronunciado, en comparación con los ensayos en los que se administró placebo.

El grupo en el que la fase de readquisición se llevó a cabo en el mismo contexto exhibió tolerancia, en comparación con el grupo al que se le administró placebo en un ambiente diferente. Un ANOVA de medidas repetidas reveló diferencias significativas entre grupos, $F(1, 38) = 3.261$, $p < 0.001$; así como en la interacción grupos-ensayos, $F(5, 70) = 2.016$, $p < 0.112$; sin embargo, los resultados de los ensayos de cada grupo no difirieron significativamente, $F(5, 70) = 0.248$, $p < 0.620$.

Los resultados de la prueba de tolerancia en la fase de readquisición, mostraron que cuando se administró la nicotina en el ambiente asociado a la administración de la droga, los participantes exhibieron una respuesta de disminución de la tasa cardiaca (grupo señalado con la abreviatura Igual, de la Figura 8); mientras que cuando se les administró nicotina en ausencia de los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga, la tasa cardiaca se incrementó (grupo señalado con la abreviatura Diferente, de la Figura 8). Una *t* de Student relacionada confirmó diferencias significativas entre los puntajes de ambos grupos $t(38) = 10.848$, $p < 0.001$.

Este experimento mostró que la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol sólo se exhibe si la prueba de la tolerancia cruzada se lleva a cabo en el mismo ambiente donde se desarrolló la tolerancia a la primera droga. Esta

especificidad ambiental de la tolerancia cruzada se ha demostrado en estudios con animales de laboratorio utilizando pentobarbital y etanol (Cappell, et al., 1981). El modelo de condicionamiento de tolerancia sugiere que los estímulos ambientales asociados a las administraciones de una droga tienen un papel central en el desarrollo de tolerancia, ya que estos, provocan una RCC que atenúa los efectos incondicionales de la droga, observándose de esta manera la tolerancia. La ausencia de estos estímulos no provoca la RCC, por lo tanto, no se observa una reducción de los efectos de la droga (ver Siegel, 1979; Siegel, et al., 2000; Siegel & Ramos, 2002). Una evidencia adicional de la importancia de la especificidad ambiental, la proporciona Vila, et al., (1989), ellos demostraron que la ausencia de dichos estímulos o en su caso la presentación de estímulos que han sido asociados a la ausencia de la droga, provocan una RC inhibitoria que es contraria a la RCC y que al presentarse provocan un fenómeno contrario a la tolerancia, es decir, sensibilización.

Este modelo es capaz de explicar la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol observada en el presente experimento. Los estímulos ambientales asociados a las administraciones de la nicotina provocaron una RCC que fue capaz de sumarse con el efecto agudo del alcohol. En otras palabras, los estímulos ambientales, en el ensayo de prueba de tolerancia cruzada, provocaron la disminución de la tasa cardiaca de los participantes del grupo TC/NA. De acuerdo con el modelo, este efecto se sumó algebraicamente al incremento de la tasa cardiaca provocado por la ingesta de alcohol. El resultado neto que observamos fue la disminución de los efectos agudos del alcohol sobre la tasa cardiaca, comparado con el grupo TC/NB. La tolerancia cruzada se presenta si la RCC es opuesta a los efectos de la segunda droga, ya que si fueran similares, el resultado sería sensibilización a los efectos de la segunda droga y no tolerancia (Vila, et al., 1989). Nuestros resultados proveen un soporte significativo a la hipótesis propuesta por varios investigadores acerca de que las claves ambientales son un importante componente en la explicación de la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol.

Es conveniente mencionar que en este experimento no se hizo una evaluación directa de la RCC que subyace a la tolerancia cruzada. Sin

embargo, como lo sugiere Cappell, et al., (1981) lo que se requiere para que la tolerancia ocurra es la sumación algebraica de una RI y una RCC, la tolerancia cruzada es una predicción necesaria para cualquier par de drogas que tengan efectos incondicionados y condicionados opuestos sobre un sistema particular de respuestas. Lo anterior se evidenció al llevar a cabo la fase de readquisición; cuando los participantes consumen nuevamente nicotina en el ambiente asociado a su administración, exhiben una respuesta de disminución de la tasa cardiaca, interpretada como la presentación de la RCC.

Una discusión completa de los mecanismos potenciales que expliquen el desarrollo de tolerancia cruzada a los efectos sobre la tasa cardiaca producidos por la nicotina y alcohol, sería incorporar un análisis sobre los efectos simétricos de las dos drogas utilizadas, por lo que sería importante evaluar si se desarrolla tolerancia cruzada cuando se invierte el orden de presentación de las drogas, administrando primero alcohol para el desarrollo de tolerancia y posteriormente se administre la nicotina para observar la tolerancia cruzada.

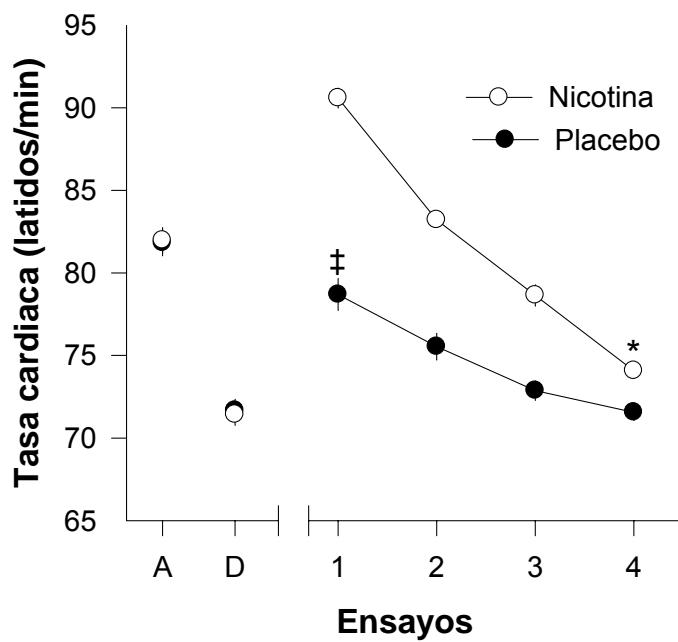


Figura 5.- Muestra la media de la tasa cardiaca \pm error estándar durante el desarrollo de tolerancia condicionada a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco obtenidos por los participantes de ambos grupos en la fase de adquisición; los círculos abiertos muestran una disminución de los efectos sobre la tasa cardiaca después de administraciones sucesivas de nicotina, mientras que los círculos cerrados muestran el efecto obtenido después de administraciones de placebo en el mismo ambiente. El símbolo * señala diferencias significativas en el primer y cuarto ensayo intra-grupo, el símbolo ‡ indica diferencias entre grupos en el primer ensayo de adquisición.

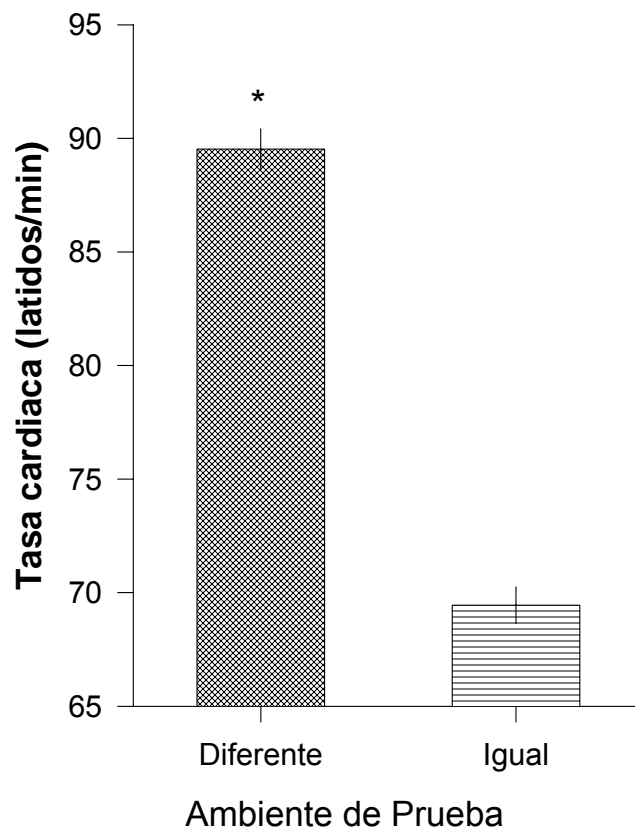


Figura 6.- Muestra la media de la tasa cardiaca \pm error estándar durante la prueba de tolerancia cruzada obtenida por cada grupo. Como se puede observar, existe una diferencia significativa entre el promedio de latidos por minuto del grupo Diferente y el grupo Igual. El símbolo * señala diferencias significativas entre los grupos.

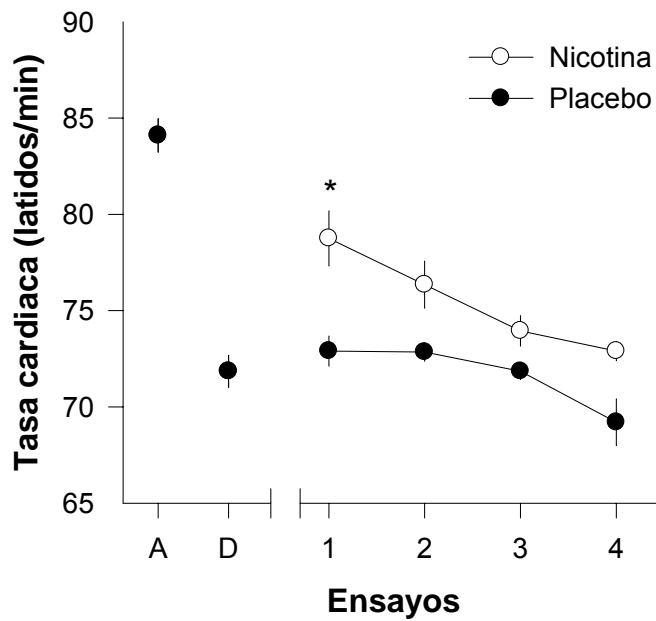


Figura 7.- Muestra la media de la tasa cardiaca \pm error estándar durante el desarrollo de tolerancia condicionada a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco obtenidos por los participantes de ambos grupos en la fase de re-adquisición; los círculos abiertos muestran una disminución del efecto de la nicotina sobre la tasa cardiaca después de administraciones sucesivas, mientras que los círculos cerrados muestran el efecto obtenido después de administraciones de placebo en el mismo ambiente. El símbolo * señala diferencias significativas en el primer y cuarto ensayo intra-grupo.

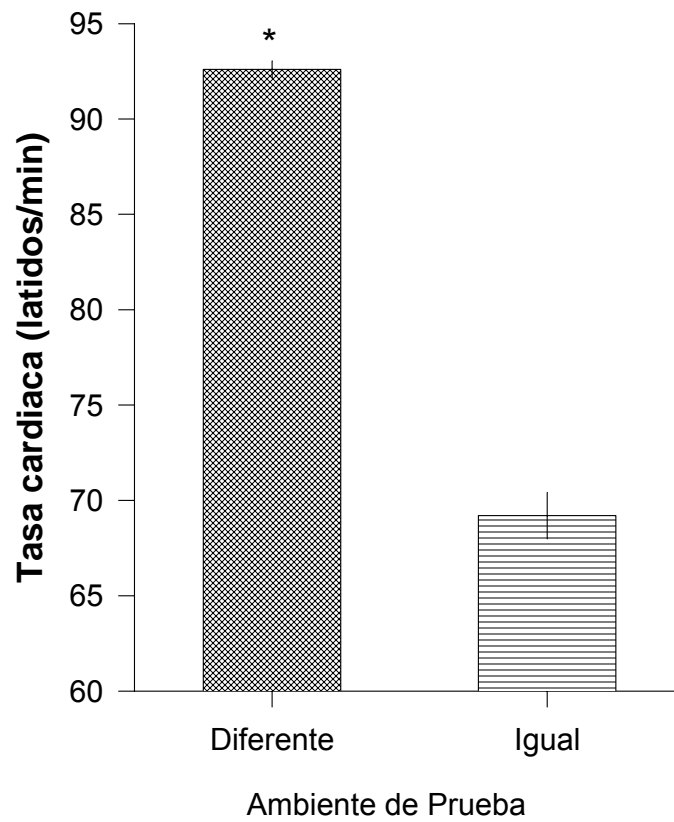


Figura 8.- Muestra la media de la tasa cardiaca \pm error estándar durante la prueba de tolerancia en la fase de readquisición obtenida por cada grupo. Como se puede observar, existe una diferencia significativa entre el promedio de latidos por minuto de la condición Diferente y la condición Igual. El símbolo * señala diferencias significativas entre las dos condiciones.

DISCUSIÓN GENERAL

Los experimentos que aquí se reportan formaron parte de una investigación que fue diseñada con dos objetivos fundamentales, a) comprobar que el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina y de tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol, puede ser modulado por una respuesta aprendida (RCC), y b) examinar si la participación de la RCC es el mecanismo central que subyace al desarrollo de tolerancia condicionada y tolerancia cruzada condicionada entre nicotina y alcohol. Los resultados generales de estos experimentos mostraron el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco y que esta tolerancia puede ser modulada por las señales ambientales asociadas a su consumo. También se mostró que una RCC a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco subyace a la tolerancia. Adicionalmente se demostró que la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol es modulada por la RCC provocada por los estímulos ambientales asociados a la primera droga.

I. Tolerancia Farmacológica

Con respecto al primer objetivo, los resultados del Experimento 1 mostraron que la administración repetida de la nicotina produce tolerancia a los efectos sobre la tasa cardiaca. La investigación acerca de la psicofarmacología de la nicotina ha mostrado que administraciones repetidas de nicotina producen tolerancia debido a los cambios en las propiedades farmacocinéticas del agente farmacológico, por ejemplo, cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción y son responsables de una reducción en la intensidad y duración de contacto entre la nicotina y el órgano en el cual ejerce su acción característica (Meyers, et al., 1980; Murray, 1979; O'Brien, 1980). En la presente investigación, particularmente en los resultados del Experimento 1 se observó el desarrollo de tolerancia, por lo que es posible suponer con apoyo en la literatura que, al desarrollo de tolerancia, le subyacen procesos farmacocinéticos que la modulan.

Por otra parte, para algunos autores como Micó, et al., (2000), la tolerancia sería probablemente el reflejo de un proceso adaptativo a la prolongada o repetida desensibilización de los receptores nicotínicos en distintas áreas del cerebro, principalmente en las vías mesolímbica, nigroestriatal, mesocortical y tuberoinfundibular. Su principal mecanismo de acción se basa en la activación de receptores colinérgicos de tipo nicotínico, ubicados en diversas partes del sistema nervioso central y periférico, pero, sobre todo, en el haz prosencefálico medio, que va desde el área tegmental ventral a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo accumbens. Estas vías son fundamentalmente dopaminérgicas y se conocen como “circuitos de la recompensa del cerebro” (Micó et al., 2000; Murray, 1979). Producto de los cambios adaptativos dentro de los sistemas afectados, la respuesta se reduce en presencia de la misma concentración de la droga; involucra un cambio homeostático o compensatorio en las neuronas afectadas por la droga, lo que lo hace menos sensible a éstas, explicando así el desarrollo de tolerancia (Benowitz, 2008; Jain, Mukherjee & Balhara, 2008; Murray, 1979; Yun, Bazar, Lee, Gerber & Daniel, 2005).

Los efectos de la exposición repetida a un agente con actividad biológica (en este caso la nicotina) sobre el sistema nervioso central, conduce al desarrollo de mecanismos neuronales de adaptación que modifican la actividad de las neuronas afectadas, lo cual, a su vez, altera la funcionalidad de los circuitos neuronales constituidos por las neuronas en cuestión. El resultado final y visible de los cambios mencionados puede expresarse a través de fenómenos más o menos complejos, como la dependencia, la tolerancia, la tolerancia cruzada, la sensibilización y el craving, que caracterizan a los estados de adicción (Granda, et al., 2006). Los resultados del Experimento 1 podrían ser coincidentes con esto al suponer que los procesos farmacocinéticos como los farmacodinámicos subyacen al desarrollo de tolerancia, no obstante, cabe aclarar que en esta investigación no se evaluó ninguna de las sugerencias antes mencionadas, pero es posible inferir que estos mecanismos subyacen al desarrollo de tolerancia a partir de diversas investigaciones que se han llevado a cabo realizando manipulaciones

neurofarmacológicas similares que lo confirman (Benowitz, 2008; Jain, et al., 2008; Murray, 1979; Yun, et al., 2005).

Asimismo, estos datos extienden las observaciones sobre tolerancia farmacológica anteriormente realizadas con animales de laboratorio y son consistentes con investigaciones previas con humanos (Epstein et al., 1991; Perkins et al., 1993; Perkins et al., 1994).

II. Tolerancia condicionada

Los resultados del Experimento 2 mostraron que un contexto distintivo puede adquirir un fuerte control asociativo sobre el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco. Esto es coincidente con los hallazgos de Caggiula, et al., (2001); Caggiula, et al., (2002) y Epstein et al., (1991) los cuales encontraron que la tolerancia solo se exhibe si la prueba se lleva a cabo en el mismo ambiente donde se llevó a cabo la adquisición. Esta especificidad ambiental de la tolerancia también ha sido claramente demostrada a través de diferentes procedimientos en estudios previos con animales de laboratorio (Azorlosa, Johnson & Mc Connell, 2006; Cepeda-Benito, Reynoso & Erath, 2000; Cepeda-Benito et al., 2005; Cepeda-Benito, et al., 2006; Davis, 2003; Siegel, 1999; Siegel et al., 2000; Siegel & Ramos, 2002). Por tanto, al igual que en otros procesos adictivos, los efectos biológicos aislados de la nicotina no son suficientes para explicar la tolerancia; en su desarrollo intervienen también las características de la persona y del entorno; los deseos de consumir tabaco se suelen desencadenar por la presencia de determinados estímulos, que pueden ser externos (un cenicero, una canción, un anuncio, amigos que fuman, una llamada de teléfono, una taza de café) o internos (sensación de frustración, tristeza, ira, ganas de comer, etcétera). Además, las conductas de búsqueda de la droga podrían estar mediadas por el deseo subjetivo y la expectación acerca de los efectos positivos de la droga, es decir, por su valor de incentivo (Hogart, & Chase, 2011).

De esta manera, la tolerancia puede ser estudiada como un fenómeno farmacológico o como un fenómeno del aprendizaje; sin embargo, las teorías farmacológicas son silenciosas en cuanto al papel que tienen los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga en el desarrollo de tolerancia o con respecto al valor de incentivo que tiene una droga.

Los efectos de la especificidad ambiental sobre la tolerancia pueden ser explicados a partir del modelo de condicionamiento pavloviano de tolerancia, donde los estímulos ambientales que normalmente están presentes en el momento de la administración de la droga funcionan como el EC y la estimulación farmacológica como el EI. La idea central de este análisis sostiene que la tolerancia se produce a causa de que los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga, provocan una RCC, que atenúa los efectos incondicionales de la droga (Siegel, 1979, 1983, 1999; Siegel et al., 2000; Siegel & Ramos, 2002). Este modelo es capaz de explicar la tolerancia condicionada observada en la presente investigación ya que en este experimento no se observó la tolerancia cuando la prueba se llevó a cabo en un ambiente diferente al de adquisición.

Este efecto de especificidad situacional se ha demostrado con diversas drogas y se ejemplifica dramáticamente por los efectos letales de “sobredosis” que ocurren cuando los adictos consumen droga en ausencia de las claves que fueron previamente asociadas con la administración de ésta (Siegel & Ramos, 2002).

Una explicación alternativa a nuestros datos proviene de Baker y Tiffany (1985), la cual predice que la tolerancia condicionada, así como la especificidad ambiental de la tolerancia, pueden ser vistas como un proceso de habituación; el término tolerancia se usa para describir el decremento de una respuesta a la droga después de administraciones sucesivas. A su vez, el término habituación, describe el decremento de la respuesta a un estímulo después de presentaciones sucesivas de éstos. Desde el punto de vista de Baker y Tiffany (1985) los estímulos presentados son comparados con la representación de éstos a nivel de memoria. Según la extensión con que un estímulo se

representa en la memoria, se procesa más o menos eficazmente y, por tanto, tiene más o menos capacidad para provocar una respuesta. Tal presentación en la memoria se denomina “priming” (preparación), de modo que, la habituación a un estímulo podría deberse a que la presentación previa de un estímulo sirve para preparar ese evento en la memoria. Esta preparación podría deberse a la presentación reciente del estímulo (preparación auto-generada) o bien a que las señales asociadas previamente con ese estímulo recuperan una representación de éste en la memoria (preparación generada asociativamente). Es decir, en la habituación podrían mediar ambos tipos de preparaciones.

A pesar de las similitudes existentes entre las operaciones y resultados de estos fenómenos, la explicación de la habituación no contempla la naturaleza de la respuesta condicionada, que para el caso de drogas como estímulos incondicionados es opuesta a la respuesta incondicionada. Además el modelo de habituación no considera el síndrome de abstinencia a pesar de la alta correlación existente entre tolerancia y síndrome de abstinencia. Siegel y Ramos (2002) señalaron que después de administraciones sucesivas de una droga en presencia de alguna señal ambiental, si se presenta dicha señal sin ser seguida de la droga, se presentaría la RCC y que ésta podría ser un componente importante del síndrome de abstinencia.

Otra explicación posible a estos resultados la provee la Teoría de la Expectación (Dickinson, 1989); la cual describe las formas de conocimiento asociativo que subyacen a una conducta condicionada. De acuerdo con esta teoría, la experiencia de las contingencias pavlovianas entre estímulos y reforzadores logrados, proveen un conocimiento predictivo de las relaciones entre estos dos eventos, con lo cual aumenta la capacidad de los estímulos condicionados de provocar una expectativa del reforzador asociado, los cuales controlan la conducta. Asimismo, esta teoría supone que el valor biológico del reforzador, puede ser determinado por el estado de privación/cesación, y es un componente intrínseco de la expectativa del reforzador y quizá module la magnitud de la conducta pavloviana controlada por esa expectativa. Lo anterior podría explicar el control ambiental de la respuesta condicionada, si

consideramos que los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga provocan una representación mental de la contingencia entre el EC y el EI, generando en el participante una expectativa del reforzador (en este caso la droga); sin embargo, lo que no podría explicar dicha teoría es la naturaleza opuesta de la RC.

La especificidad ambiental es una demostración del papel del condicionamiento en la tolerancia, ya que los estímulos asociados a la droga provocan la respuesta condicionada compensatoria que atenúa el efecto de ésta. Esto se traduce en que la tolerancia se manifiesta en presencia de dichos estímulos y no se manifiesta cuando éstos están ausentes.

a. Evidencia de la RCC

Los datos encontrados en el segundo experimento mostraron además que los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga produjeron respuestas condicionadas cuando se administró un placebo en presencia de dichos estímulos y que estas RC modularon los efectos de la nicotina sobre la tasa cardiaca produciendo la tolerancia.

Es conveniente mencionar que el segundo experimento se llevó a cabo para hacer una evaluación adicional en un intento por proporcionar evidencia directa de la RCC que subyace a la tolerancia condicionada; la sustitución de la nicotina del tabaco por el placebo produjo una RC claramente antagónica al efecto de la droga en el grupo en el cual la administración de nicotina y la prueba de tolerancia se llevaron a cabo en el mismo ambiente. Los efectos asociados con los estímulos no farmacológicos, tales como los estímulos visuales y auditivos, fueron capaces de mantener niveles significativos de la respuesta condicionada en ausencia de la estimulación producida por la nicotina, observándose un decremento en la tasa cardiaca, comparado con el grupo en el que los ambientes de adquisición y prueba fueron diferentes. Este aspecto resulta interesante ya que Siegel (1975b) afirmó que la RCC es el elemento central del modelo, es el mecanismo que explica la adquisición y desarrollo de tolerancia. Esto ha sido ampliamente demostrado en estudios con

animales de laboratorio usando diferentes drogas (Siegel, 1975b, 1978, 1979, 1981). Nuestros resultados proveen soporte a la hipótesis propuesta por varios investigadores acerca de que los estímulos ambientales son un importante componente en la explicación de la tolerancia a la nicotina al provocar una RCC que atenúa los efectos incondicionales de la droga, tanto en animales como en humanos fumadores (Azorlosa, et al., 2006; Caggiula et al., 2001; Caggiula, et al., 2002; Epstein, et al., 1991; Field & Duka, 2001; Mucha, et al., 1998; Newlin, 1986 y 1989). Por tanto, la RCC puede ser considerada como el mecanismo central que explica el desarrollo de tolerancia condicionada.

Sin embargo, hay estudios llevados a cabo con animales de laboratorio en los que a pesar de haber realizado manipulaciones experimentales específicas, no obtuvieron evidencia de la RCC (Cepeda-Benito, 1999, 2005; Maude-Griffin & Tiffany, 1989; Tiffany, et al., 1983)

Los resultados de este experimento desafían algunas explicaciones sobre la naturaleza de la RCC, como la esbozada en el modelo de Solomon y Corbit (1974) que predice que en la mayor parte de los reflejos el cambio consiste en la habituación o reducción de la reacción; desde esa perspectiva, la respuesta que el sujeto da ante reiteradas presentaciones del estímulo es una respuesta adaptativa, no aprendida. Sin embargo, nuestros datos demuestran que la respuesta de disminución de la tasa cardiaca es producto de un proceso de aprendizaje.

Por otra parte, podría ser coincidente con el modelo de Konorski (1967) si pensamos que el EC recupera información acerca de las propiedades afectivas del EI, así la respuesta provocada por el EC se manifestaría en sentido opuesto a la RI; sin embargo, en el condicionamiento farmacológico, es posible considerar a la RC como compensatoria porque así cumpliría con una función adaptativa importante para la supervivencia del organismo, teniendo así un valor funcional, el organismo aprende a anticipar los efectos de la droga, produciendo una RC que contrarreste los disturbios causados por la droga. El conocimiento predictivo que guía el comportamiento de los individuos (animales o humanos) en situaciones de condicionamiento es de naturaleza asociativa, es

decir implica la formación de una relación asociativa entre la representación de dos acontecimientos, el EC y el EI.

Una discusión completa de los mecanismos potenciales que expliquen el desarrollo de tolerancia a los efectos fisiológicos producidos por la nicotina del tabaco, debería incorporar un análisis de los efectos subjetivos de la nicotina del tabaco en humanos, ya que existe, por un lado, evidencia de la participación de cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos asociados a la exposición repetida de la droga; asimismo, de la influencia de los estímulos ambientales sobre los efectos cardiovasculares producidos por la nicotina, por lo que sería importante evaluar si también se genera tolerancia a los efectos subjetivos.

Siegel y Ramos (2002) señalaron que es posible pensar que la RCC que subyace a la tolerancia, podría ser parte del síndrome de abstinencia en individuos con una historia de consumo crónico. Además se ha explorado como los estímulos ambientales asociados al consumo de la droga, podrían ser capaces de provocar el deseo y conductas de búsqueda de la droga en condiciones de abstinencia (Hogarth & Chase, 2011). Lo que se sugiere es que se realicen nuevas investigaciones utilizando el paradigma experimental, sobre todo utilizando la participación de humanos que permitan entender aún mejor, no sólo el tipo de asociaciones que se establecen cuando se utilizan drogas como EIs, sino además proporcionaría evidencia empírica a la suposición de que el modelo de condicionamiento de tolerancia y adicción a las drogas podría ser útil para la explicación de los mecanismos que subyacen a la búsqueda compulsiva, el deseo y la recaída. El deseo por el consumo, es uno de los factores más importantes de abandono terapéutico y es uno de los causantes de las recaídas en el consumo después de largos períodos de abstinencia, sobre todo porque resurge durante y después del tratamiento; teniendo evidencia de que los procesos de condicionamiento pavloviano subyacen también a estos fenómenos, se podrían diseñar estrategias terapéuticas efectivas para su tratamiento (Vila & Ruiz-García, 2010).

El estudio de las relaciones entre los estímulos ambientales y la administración de una droga es muy extenso, no se restringe a la explicación del desarrollo y modulación de los efectos producidos por las drogas que dan como resultado la tolerancia, sino además, existe un amplio consenso de que los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga son capaces de mantener conductas de búsqueda en ausencia del efecto farmacológico de la droga. Esta sugerencia es consistente con varias investigaciones que demostraron la importancia de los estímulos condicionados en la auto-administración de diferentes drogas y en las que sugieren que los estímulos ambientales podrían jugar un papel significativo en los procesos de dependencia y recaída a las drogas en humanos, así como también la tolerancia cruzada entre dos drogas (Cappell, et al., 1981; Hoagarth & Chase, 2011; Robinson & Berridge, 1993; 2008; 2009; Vila, et al., 1989; Vila & Ruiz-García, 2010).

III. Tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol

En el Experimento 3 se demostró que la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol solo se exhibe si la prueba de la tolerancia cruzada se lleva a cabo en el mismo ambiente donde se desarrolló la tolerancia a la primera droga. Esta especificidad ambiental de la tolerancia cruzada se ha demostrado en estudios con animales de laboratorio utilizando pentobarbital y etanol (Cappell, et al., 1981) y entre etanol y nicotina (Collins, et al., 1988; De Fiebre & Collins, 1993).

A nivel farmacológico, particularmente a nivel de las funciones cardiovasculares, tanto la nicotina como los efectos iniciales de dosis altas o los efectos de dosis bajas del alcohol, tienen la capacidad de producir incrementos en la tasa cardiaca (Carlson, 2002; Estruch, 2002; Julien, 2002; Molero & Muñoz, 2005; Picciotto & Corrigan, 2002). La tolerancia cruzada podría ser debida a que el uso de diferentes dosis de nicotina así como la exposición crónica al alcohol provocan un incremento de receptores nicotínicos del cerebro y por tanto el desarrollo de tolerancia a efectos selectivos tanto conductuales como fisiológicos; es decir, que tanto la exposición crónica a la

nicotina como al alcohol podrían provocar una sobre regulación de los receptores nicotínicos paralelo al desarrollo de tolerancia. Lo anterior fue evaluado por Collins, et al., (1988), quienes sugirieron que los efectos de la nicotina y el etanol podrían estar mediados por los mismos mecanismos.

Por otra parte, al ser efectivas las manipulaciones del ambiente para modular tolerancia a una segunda droga y de acuerdo a las predicciones del modelo de condicionamiento, podría sugerirse entonces que el entendimiento de cómo el desarrollo de tolerancia a una droga pueda modular la tolerancia a una segunda droga, requiere una apreciación tanto de los principios de aprendizaje como de los principios farmacológicos.

El modelo de condicionamiento de tolerancia propone que los estímulos ambientales asociados a las administraciones de una droga tienen un papel central en el desarrollo de tolerancia, ya que éstos, provocan una RCC que atenúa los efectos incondicionales de una droga, observándose de esta manera la tolerancia. La ausencia de estos estímulos no provoca la RCC, por lo tanto, no se observa una reducción de los efectos de una droga (ver Siegel, 1979; Siegel, et al., 2000; Siegel & Ramos, 2002). De la misma manera, si los estímulos ambientales no predicen la ocurrencia de la droga, entonces dichos estímulos podrían provocar una respuesta condicionada inhibitoria que se manifestaría en la misma dirección que la RI, lo que implica la posibilidad de que exista sensibilización cruzada entre dos drogas que produzcan efectos similares (Vila, et al., 1989).

Nuestros resultados parecen confirmar las predicciones del modelo de tolerancia y adicción a las drogas respecto a la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol observada en este experimento. Los estímulos ambientales asociados a las administraciones de nicotina provocaron una RCC (disminución de la tasa cardiaca) que fue capaz de sumarse con el efecto agudo del alcohol (incremento de la tasa cardiaca) y produjo una disminución del efecto cardiaco del alcohol. En otras palabras, los estímulos ambientales, en el ensayo de prueba de tolerancia cruzada, provocaron la disminución de la tasa cardiaca de los participantes del grupo TC/NA (grupo en el que el desarrollo de tolerancia a

la nicotina y prueba de tolerancia cruzada con alcohol fue el mismo). De acuerdo con el modelo, la disminución de la tasa cardiaca (interpretada como la RCC), se sumó algebraicamente al incremento provocado por la ingesta de alcohol. El resultado neto que observamos fue la disminución de los efectos agudos del alcohol sobre la tasa cardiaca, comparado con el grupo TC/NB (grupo en el que el desarrollo de tolerancia a la nicotina y prueba de tolerancia cruzada con alcohol fue diferente). Nuestros resultados se incorporan a la evidencia empírica que soporta la hipótesis de que las claves ambientales son un componente importante en la explicación de la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol.

Es conveniente mencionar que en este experimento no se hizo una evaluación directa de la RCC que subyace a la tolerancia cruzada. Sin embargo, como lo sugiere Cappell, et al., (1981) lo que se requiere para que la tolerancia ocurra es la suma algebraica de una respuesta incondicionada y una RCC, la tolerancia cruzada es una predicción necesaria para cualquier par de drogas que tengan efectos incondicionados y condicionados opuestos sobre un sistema particular de respuestas. Lo anterior se evidenció al llevar a cabo la fase de readquisición; cuando los participantes consumen nuevamente nicotina en el ambiente asociado a su administración, exhiben una respuesta de disminución de la tasa cardiaca, interpretada como la presentación de la RCC, en comparación con la administración de placebo.

Una discusión completa de los mecanismos potenciales que expliquen el desarrollo de tolerancia cruzada a los efectos sobre la tasa cardiaca producidos por la nicotina y el alcohol, sería incorporar un análisis sobre los efectos simétricos de las dos drogas utilizadas, por lo que sería importante evaluar si se desarrolla tolerancia cruzada cuando se invierte el orden de presentación de las drogas, administrando primero alcohol para el desarrollo de tolerancia y posteriormente se administre la nicotina para observar la tolerancia cruzada.

CONCLUSIONES

La presente investigación tuvo una doble finalidad. La primera fue comprobar que el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina y de tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol, es el resultado de la modulación de la RI por la RCC. La segunda fue examinar si el mecanismo central que subyace al desarrollo de tolerancia condicionada y tolerancia cruzada es la participación de la RCC. Los resultados de los tres experimentos que se llevaron a cabo para cumplir con las dos finalidades permiten sugerir las siguientes conclusiones:

- a) Los resultados de los experimentos de la presente investigación proveen un argumento convincente de que la tolerancia y la tolerancia cruzada son el resultado de la interacción de la RCC provocada por los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga y la RI.
- b) La evidencia sugiere además que el mecanismo que subyace a la tolerancia y la tolerancia cruzada es la expresión de la RCC provocada por dichos estímulos ambientales.
- c) Los experimentos planteados en esta investigación amplían el conocimiento sobre la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol y extienden los resultados de investigaciones realizadas con animales de laboratorio a participantes humanos, proveyendo un fuerte soporte al modelo de condicionamiento de la tolerancia y adicción a las drogas, proponiendo un mecanismo básico que puede ser compartido por distintas especies animales, incluyendo al ser humano.
- d) Para una discusión completa de los mecanismos potenciales que expliquen el desarrollo de tolerancia cruzada a los efectos sobre la tasa cardíaca producidos por la nicotina y alcohol, se propone incorporar un análisis sobre los efectos simétricos de las dos drogas utilizadas, por lo que sería importante evaluar si se desarrolla tolerancia cruzada cuando se invierte el orden de presentación de las drogas, administrando primero alcohol para el desarrollo de tolerancia y posteriormente se administre la nicotina para observar la tolerancia cruzada.

REFERENCIAS

- Ader, R. & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- Ader, R. & Cohen, N. (1993). Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annual Review of Psychology*, 44, 53-85.
- Ader, R., Cohen, N. & Bovbjerg, D. (1982). Conditioned suppression of a thymus-independent antibody response. *Psychosomatic Medicine*, 41, 487-491.
- Abood, L., Lowy, K. & Booth, H. (1979). Acute and chronic effects of nicotine in rats and evidence for a noncholinergic site of action. En: Krasnegor A. (Eds.) *Cigarette Smoking as a Dependence Process*. NIDA Research Monograph, 23.
- Advokat, C. (1980). Evidence for conditioned tolerance of the tail flick reflex. *Behavioral Neural Biology*, 29, 385-389.
- American Psychiatric Association (2000). *DSM IV TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Aragón, C., Miquel, M., Correa, M. & Sanchis-Segura, C. (2002). Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones*, 14, 23-42.
- Ayesta, F. (2002). Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. *Adicciones*, 14, 63-78.
- Azorlosa, J., Johnson, C. & Mc Connell, J. (2006). Acquisition and extinction of conditioned nicotine analgesic tolerance. *Learning and Behavior*, 34, 262-268.
- Baker, T. B. & Tiffany, S. T. (1985). Morphine tolerance as habituation. *Physiological Reviews*, 92 (1), 78-108.
- Benowitz, N. (2008). Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *American Journal Medicine*, 121, 3-10.
- Blackman, D. & Sanger, D. (1978). *Contemporary research in behavioral pharmacology*. Nueva York: Plenum Press.
- Bouton, M. (2007). *Learning and Behavior: A Contemporary Synthesis*. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers.
- Branch, M & Sizemore, G. (1987). Behavioral tolerance to cocaine in squirrel monkeys: acute and chronic effects on complex operant behaviour. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 30, 737-748.

- Brooks, D., Vaughn, J., Freeman, A. & Woods, A. (2004). An extinction cue reduces spontaneous recovery of ataxic ethanol tolerance in rats. *Psychopharmacology*, 176, 256-265.
- Caggiula, A., Donny, E., White, A., Chaudhri, N., Booth, S., Gharib, M., Hoffman, A. & Perkins, K. (2001). Cue dependency of nicotine self-administration and smoking. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 70, 515-530.
- Caggiula, A., Donny, E., Chaudhri, N., Perkins, K., Evans-Martin, F. & Sved, A. (2002). Importance of nonpharmacological factors in nicotine self-administration. *Physiological and Behavior*, 77, 683-687.
- Carlson, N. (2002). *Fisiología de la conducta*. Barcelona: Ariel.
- Cappell, H., Roach, C. & Poulos, C. (1981). Pavlovian control of cross-tolerance between pentobarbital and ethanol. *Psychopharmacology*, 74, 54-57.
- Cepeda-Benito, A., Davis, W., Reynoso, T. & Harraid, H. (2005). Associative and behavioral tolerance to the analgesic effects of nicotine in rats: tail-flick and paw-lick assays. *Psychopharmacology*, 180, 224-233.
- Cepeda-Benito, A., Reynoso, J., Davis, K., Susabda, A., Mendez, I. & Harraid, J. (2006). Interdose interval effects on the development of contextual tolerance to nicotine's analgesic effects in rats (*Rattus norvegicus*). *Experimental Clinical Psychopharmacology*, 14, 180-189.
- Cepeda-Benito, A., Reynoso, J. & Erath, S. (2000). Dose-response analyses of associative tolerance to nicotine analgesia in the rat: Tail-flick and hot-plate tests. *Experimental Clinical Psychopharmacology*, 8, 112-116.
- Cepeda-Benito, A., Tiffany, T. & Cox, S. (1999). Context-specific morphine on the paw-pressure and tail-shock vocalization tests: Evidence of associative tolerance without conditioned compensatory responding. *Psychopharmacology*, 145, 426-432.
- Collins, A., Burch, J., De Fiebre, Ch. & Marks, M. (1988). Tolerance to and cross tolerance between ethanol and nicotine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 29, 365-373.
- Cox, B., Ginsburg, M. & Osman, O. (1968). Acute tolerance to narcotic analgesic drugs in rats. *British Journal Pharmacology Chemotherapy*, 33, 245-256.
- Craig, T. & Van Natta, P. (1977). The association of smoking and drinking habits in a community sample. *Journal Study Alcohol*, 38, 1434-1439.
- Dafters, R. & Anderson, G. (1982). Conditioned tolerance to the tachycardia effects of ethanol in humans. *Psychopharmacology*, 78, 365-367.

- Davis, K. (2003). *Associative tolerance to nicotine's analgesic effects: studies on number of conditioning trials and corticosterone*. Master of Science. University of Texas, Texas, Estados Unidos.
- De Fiebre, Ch. & Collins, A. (1993). A Comparison of the development of tolerance to ethanol and cross-tolerance to nicotine after chronic ethanol treatment in long- and short-sleep mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 266, 1398-1406.
- Deher, K. & Fraser, J. (1967). Smoking habits of alcohol outpatients. *International Journal Addict*, 2, 259-268.
- Diamond I. & Gordon A.S. (1997). Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiological Reviews*, 77(1), 1-20.
- Dickinson, A. (1989). Expectancy theory in animal conditioning. En: Mowrer, R. (Ed) *Pavlovian conditioning and the status of traditional learning theory* (pp.279-308). Lawrence Erlbaum Associates, Hills Dale.
- Domjan, M. (2003). *Bases del aprendizaje y conducta*. España: Thomson.
- Drobes, D. (2002). Concurrent alcohol and tobacco dependence: mechanisms and treatment. *Alcohol Research & Health*, 26, 136-142.
- Duncan, P., Alici, T. & Woodward, J. (2000). Conditioned compensatory response to ethanol as indicated by locomotor activity in rats. *Behavior Pharmacology*, 11, 395-402.
- Eikelboom, R. & Stewart, J. (1982) Conditioning of drug-induced physiological responses. *Psychological Review*, 89, 507-528.
- ENA (2009). *Encuesta Nacional de Adicciones 2008*. México: Consejo Nacional Contra las Adicciones.
- Enoch, M. (2008). The role of GABAA receptors in the development of alcoholism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90, 95-104.
- Epstein, I., Caggiula, A., Perkins, S., McKenzie, S. & Smith, J. (1991). Conditioned tolerance to the heart rate effects of smoking. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 39, 15-19.
- Erhman, R., Ternes, J., O'Brien, Ch. & McClellan, A. (1992). Conditioned tolerance in human opiate addicts. *Psychopharmacology*, 108, 218-224.
- Estruch, R. (2002). Efectos del alcohol en la fisiología humana. *Adicciones*, 14, 43-61.
- Evans, J., Lewis, S., Gibb, I. & Cheetham, M. (1968). Sleep and Barbiturates: some Experiments and Observations. *British Medical Journal*, 4, 291-293.

- Field, M. & Duka, T. (2001). Smoking expectancy mediates the conditioned responses to arbitrary smoking cues. *Behavior Pharmacology*, 12, 183-194.
- Flaten, M., Grawe, R., Dahl, C. & Haug, T. (1991). Aversive and compensatory classical conditioning with diazepam as conditional stimulus. *Journal Psychology*, 32, 70-78.
- Frías, A., Hierro, O., Jiménez, A., Moreno, D. & Ruiz, C. (2007). Farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas. *Revista Mexicana de Dermatología*, 51, 99-111.
- Froufe, M. (2004). *Aprendizaje Asociativo. Principios y aplicaciones*. España: Thomson.
- Granda, O., Solano, R., Jareño, E., Pérez, T., Barrueco, F. & Jiménez, R. (2006). De la neurobiología de la adicción a la nicotina al tratamiento del tabaquismo. Progresos terapéuticos. *Prevención del Tabaquismo*, 8, 116-128.
- Giarman, N. & Pepeu, G. (1964). The influence of centrally acting cholinolytic drugs on brain acetylcholine levels. *British Journal Pharmacology*, 23, 123-130.
- Goldstein, A., Aronow, L. & Kalman, S. (1974). *Principles of drug actions: the basis of pharmacology*. Nueva York: Wiley.
- González, S. (2002). Bases moleculares de la adicción a la nicotina. *Prevención del Tabaquismo*, 4, 33-36.
- Greely, J. & Cappell, H. (1985). Associative control of tolerance to the sedative and hypothermic effects of chlordiazepoxide. *Psychopharmacology*, 86, 487-493.
- Griffiths, R., Bigelow, G. & Liebson, I. (1976). Facilitation of human tobacco self administration by ethanol: A behavioural analysis. *Journal Experimental Analysis Behavior*, 25, 279-292.
- Grisel, J., Wiertelak, E., Watkins, L. & Maier, S. (1994). Route of morphine administration modulates conditioned analgesic tolerance and hyperalgesia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49, 1029-1035.
- Grobin, C., Matthews, D., Devaud, L. & Morrow, L. (1998). The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology*, 139, 2-19.
- Gutiérrez, G. & Domjan M. (1996). Learning and male-male sexual competition in japanese quail (*coturnix japonica*). *Journal of Comparative Psychology*, 110, 170-175.

- Harris, R., Brodie, M. & Dunwiddie, T. (1992). Possible substrates of ethanol reinforcement: GABA and dopamine. *Annual of the New York Academic of Sciences*, 654, 61-69.
- Heinz, A., Lober, S., Georgi, A., Wrase, J., Hermann, D., Rey, E., Wellek, S. & Mann, K. (2003). Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol and Alcoholism*, 38, 35-39.
- Henningfield, J., Chait, L. & Griffiths, R. (1984). Effects of ethanol on cigarette smoking by volunteers without histories of alcoholism. *Psychopharmacology*, 82, 1-5.
- Hinson, R. & Poulos, C. (1981). Sensitization to the behavioral effects of cocaine : Modification by pavlovian conditioning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 15, 559-562.
- Hinson, R. & Siegel, S. (1982). Nonpharmacological bases of drug tolerance and dependence. *Journal of Psychosomatic Research*, 26, 495-503.
- Hinson, R. & Siegel, S. (1986). Pavlovian inhibitory conditioning and tolerance to pentobarbital-induced hypothermia in rats. *Journal Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 12, 363-370.
- Hinson, R., Poulos, C. & Cappell, H. (1982). Effects on pentobarbital and cocaine in rats expecting pentobarbital. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 16, 662-666.
- Hinson, R., Poulos, C. & Thomas, W. (1982). Learning in tolerance to haloperidol-induced catalepsy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 6, 395-398.
- Hoffman, P. & Tabakoff, B. (1996). Alcohol dependence: A commentary on mechanisms. *Alcohol & Alcoholism*, 31, 333-340.
- Hogarth, L. & Chase, H. (2011). Parallel goal-directed and habitual control of human drug-seeking: implications for dependence vulnerability. *Journal Experimental Psychology Animal Behavior Process*, 37 (3), 261-276.
- Holland, P. (1990). Event representation in Pavlovian conditioning: image and action. *Cognition*, 37, 105-131.
- Jaffe, J. (1980). Drogadicción y abuso de drogas. En: L. Godman & A. Gilman (Eds). *Bases farmacológicas de la Terapéutica* (pp. 513-561). Buenos Aires: Panamericana.
- Jain, R., Mukherjee, K. & Balhara, Y. (2008). The role of NMDA receptor antagonists in nicotine tolerance, sensitization and physical dependence: A preclinical review. *Yonsei Medical Journal*, 49, 175-188.

- Julien, R. (2002). *A primer of drug action*. Nueva York: Worth Publishers.
- Kalant, H., LeBlanc, A. & Gibbins, R. (1971). Tolerance and dependence on, some non-opiate psychotropic drugs. *Pharmacology Review*, 23, 135-191.
- Kalant, H. (1993). Problems in the search for mechanisms of tolerance. *Alcohol and Alcoholism*, 2, 1-8.
- Kalant, H. (1998). Research on tolerance: what can we learn from history? *Alcohol Clinical Experimental Research*, 22, 67-76.
- Khanna, J., Shah, G., Weiner, J., Wu, P. & Kalant, H. (1993). Effect of NMDA receptor antagonists on rapid tolerance to ethanol. *European Journal of Pharmacology*, 230, 23-31.
- Konorski, J. (1967). *Integrative activity of the brain: An interdisciplinary approach*. Chicago: University of Chicago Press.
- Koob, G. & Le-Moal, M. (2006). *Neurobiology of addiction*. Nueva York: Academic Press.
- Krank, M., Hinson, R. & Siegel, S., (1984). Effect of partial reinforcement on tolerance to morphine-induced analgesia and weight loss in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 98, 72-78.
- Krank, M. (1987). Conditioned hyperalgesia depends on the pain sensitivity measure. *Behavior Neuroscience*, 101, 854-857.
- Le, A., Poulos, C. & Cappell, H. (1979). Conditioned tolerance to the hypothermic effect of ethyl alcohol. *Science*, 206, 1109-1110.
- Mackintosh, N. (1974). *The Psychology of animal learning*. Nueva York: Academic Press.
- Maude-Griffin, P. & Tiffany, T. (1989). Associative morphine tolerance in the rat: examinations of compensatory responding and cross-tolerance with stress-induced analgesia. *Behavior Neural Biology*, 51, 11-33.
- McCaul, M., Turkkkan, J. & Stitzer, M. (1989). Conditioned opponent responses: effects of placebo challenge in alcoholic subjects. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 13, 631-635.
- McDermut, W. & Haaga, D. (1998). Effect of stage of change on cue reactivity in continuing smokers. *Experimental Clinical Psychopharmacology*, 6, 316-324.
- McDonald, R. & Siegel, S. (2004). Intra-administration associations and Withdrawal symptoms: Morphine-elicited morphine withdrawal. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 12, 3-11.

- Melchior, C. & Tabakoff, B. (1981). Modification of environmentally-cued tolerance to ethanol in mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 168, 175-180.
- Meyers, F., Jawetz, E. & Goldfien, A. (1980). *Manual de farmacología clínica*. México: El Manual Moderno.
- Mico, J., Moreno, B., Roca, V., Rojas, C. & Ortega, A. (2000). Neurobiología de la adicción a nicotina. *Prevención del Tabaquismo*, 2, 101-105.
- Millin, P. & Riccio, D. (2002). Spontaneous recovery of tolerance to the analgesic effect of morphine. *Physiological and Behavior*, 75, 465-471.
- Mitchell, C., Kayan, S. & Woods, L. (1969). Experience as a factor in the development of tolerance to the analgesic effect of morphine. *European Journal of Pharmacology*, 6, 333-339.
- Molero, Ch. & Muñoz, N. (2005). Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva. *Trastornos Adictivos*, 7, 137-152.
- Morton, S. (1968). Use and abuse of drugs. *Canadian Medical Association Journal*, 98, 922.
- Mucha, R., Pauli, P. & Angrilli, A. (1998). Conditioned responses elicited by experimentally produced cues for smoking. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76, 259-268.
- Mukamal, K. (2006). The effects of smoking and drinking on cardiovascular disease and risk factors. *Alcohol Research & Health*, 29, 199-202.
- Murray, E. (1979). Tolerance to the effects of tobacco. En: Krasnegor A. (Eds.) *Cigarette Smoking as a Dependence Process*. NIDA Research Monograph, 23.
- Naqvi, N. & Bechara, A. (2006). Skin conductance responses are elicited by the airway sensory effects of puffs from cigarettes. *Journal of Psychophysiology*, 61, 77-86.
- Nerín, I. (2002). Los médicos y el tabaco: Un problema sin resolver. *Prevención del Tabaquismo*, 4, 62-74.
- Newlin, D. (1986). Conditioned compensatory response to alcohol placebo in humans. *Psychopharmacology*, 88, 247-251.
- Newlin, D. (1989). Placebo responding in the same direction as alcohol in women. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 13, 36-39.

- O' Brien, Ch. (1980). Adicción y abuso de sustancias tóxicas. En: L. Godman & A. Gilman (Eds.). *Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (pp. 595-617). Buenos Aires: Panamericana.
- Obrist, P., Sutterer, J. & Howard, J. (1972). Preparatory cardiac changes: A psycho-biological approach. En: A. Black & W. Prokasy (Eds.) *Classical conditioning II*. Nueva York: Appleton-Century-Crofts.
- Organización Mundial de la Salud (2005). *Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas*. Washington: OMS
- Otero, M. & Ayesta, F. (2004). El tabaquismo como trastorno adictivo. *Trastornos Adictivos*, 6, 78-88.
- Pavlov, I. (1997). *Reflejos condicionados*. Madrid: Debate. (Original publicado en 1927).
- Pearce, M. (1998). *Aprendizaje y Cognición*. Barcelona: Ariel.
- Perkins, K., Grobe, J., Epstein, L., Caggiula, A., Stiller, R. & Jacob, R. (1993). Chronic and acute tolerance subjective effects of nicotine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 45, 375-381.
- Perkins, K., Grobe, J., Fonte, C., Goettler, J., Caggiula, A., Reynolds, W., Stiller, R., Scierka, A. & Jacob, R. (1994). Chronic and acute tolerance to subjective, behavioral and cardiovascular effects of nicotine in humans. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270, 628-638.
- Picciotto, M. & Corrigall, W. (2002). Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: Neural circuits and molecular genetics. *Neuroscience*, 22, 3338-3341.
- Poulos, C. & Cappell, H. (1991). Homeostatic theory of drug tolerance: A general model of physiological adaptation. *Psychological Review*, 98, 390-408.
- Poulos, C. & Hinson, R. (1982). Pavlovian conditional tolerance to haloperidol catalepsy: Evidence of dynamic adaptations in the dopaminergic system. *Science*, 218, 491-492.
- Poulos, C. & 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., Hinson, R. & Siegel, S. (1981). The role of pavlovian processes in drug tolerance and dependence: Implications for treatment. *Addictive Behaviors*, 6, 205-211.

- Poulos, C., Wilkinson, D. & Cappell, H. (1981). Homeostatic regulation and pavlovian conditioning in tolerance to amphetamine induced anorexia. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 95, 735-746.
- Ramos, B., Siegel, S. & Bueno, J. (2002). Occasion setting and drug tolerance. *Physiological Behavior*, 37, 165-177.
- Rankin, H., Hodgson, R. & Stockwell, T. (1980). The behavioural measurement of dependence. *British Journal of Addiction*, 75, 43-47.
- Rescorla, R. (1988). Pavlovian conditioning: It's not what you think it is. *American Psychologist*, 43, 151-160.
- Remington, B., Roberts, P. & Glautier, S. (1997). The effect of drink familiarity on tolerance to alcohol. *Addictive Behavior*, 22, 45-53.
- Rengifo, A., Tapiero, C. & Spinel, C. (2005). Receptores GABAA (ácido - aminobutírico) y su relación con la dependencia al alcohol. *Ingeniería y Ciencia*, 1, 77-96.
- Robinson, T. & Berridge, K. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research, Brain Research Review*, 18 (3), 247-291.
- Robinson, T. & Berridge, K. (2008). The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions The Royal Society B*, 363, 3137-3146.
- Robinson, T.; Berridge, K. & Aldridge, W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9, 65-73.
- Schnur, P. & Wainwright, M. (1992). Conditioned withdrawal in environments associated with the presence or absence of morphine. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 41, 543-546.
- Schull, J. (1979). A conditioned opponent theory of Pavlovian conditioning and habituation. En G. H. Bower (Ed.). *The psychology of learning and motivation* (57-79). New York: Academic Press.
- Shapiro, A. & Nathan, P. (1986). Human tolerance to alcohol: The role of pavlovian conditioning processes. *Psychopharmacology*, 88, 90-95.
- Siegel, S. (1975a). Conditioning insulin effects. *Journal of Comparative and Psychological Psychology*, 89, 189-199.
- Siegel, S. (1975b). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *Journal of Comparative and Psychological Psychology*, 89, 498-506.

- Siegel, S. (1977). Morphine tolerance acquisition as an associative process. *Journal 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, 1137-1149.
- Siegel, S. (1979). The role of conditioning in drug tolerance and addiction. En: J. Keehn (Ed.) *Psychopathology in animals: Research and treatment implications* (pp.143-168). Nueva York: Academic Press.
- Siegel, S. (1982). Opioid expectation modifies opioid effects. *Federation Proceedings*, 41, 2339-2343.
- Siegel, S. (1983). Classical conditioning, drug tolerance, and drug dependence. En: Y. Israel, B. Glaser, H. Kalant, R. Popham, W. Schmidt & R. Smart (Eds.), *Research Advances in Alcohol and Drug Problems*. Nueva York: Plenum Press.
- Siegel, S. (1998). Drug anticipation and the treatment of dependence. En: B. Ray (Ed.). *Learning factors in substance abuse. National Institute of Drug Abuse Research Monograph. Department of Health and Human Services Publication*, 88, 1-24.
- Siegel, S. (1999). Drug anticipation and drug addiction. The 1998 H. David Archibald lecture. *Addiction*, 94, 1113-1124.
- Siegel, S., Baptista, M., Kim, J., McDonald, R. & Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology: The basis of tolerance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8, 276-293.
- Siegel, S., Crowell, Ch. & Hinson, R. (1981). The role of conditional drug responses in tolerance to the hypothermic effects of ethanol. *Psychopharmacology*, 73, 51-54.
- Siegel, S., Hinson, R. & Krank, M. (1978). The role of predrug signals in morphine analgesic tolerance: Support for a pavlovian conditioning model of tolerance. *Journal of Experimental Psychology, Animal Behavior Process*, 4, 188-196.
- Siegel, S., Hinson, R. & Krank, M. (1981). Morphine-induced attenuation of morphine tolerance. *Science*, 212, 1533-1534.
- Siegel, S., Hinson, R., Krank, M. & McCully, J. (1982). Heroin 'overdose' death: the contribution of drug-associated environmental cues. *Science*, 216, 436-437.
- Siegel, S., Marvin, D. & Hinson, R. (1981). Conditional hyperalgesia is elicited by environmental signals of morphine. *Behavioral and Neural Biology*, 3, 148-157.

- Siegel, S., Poulos, C. & Hinson, R. (1981). The role of pavlovian processes in drug tolerance and dependence: Implications for treatment. *Addictive Behaviors*, 6, 205-211.
- Siegel, S. & Ramos, B. (2002). Applying laboratory research: Drug anticipation and the treatment of drug addiction. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 162-183.
- Smolka, M., Budde, H., Karow, A. & Schmidt, L. (2004). Neuroendocrinological and neuropsychological correlates of dopaminergic function in nicotine dependence. *Psychopharmacology*, 175, 374-381.
- Solomon, R. & Corbit, J. (1974). An opponent process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, 81, 119-145.
- Spaulding, W. (1962). Dangers in the use of some potent drugs. *Canadian Medical Association Journal*, 15, 1275-1281.
- Tiffany, T., Petrie, C., Baker, B. & Dahl, L. (1983). Conditioned morphine tolerance in the rat: Absence of a compensatory response and cross-tolerance with stress. *Behavior Neuroscience*, 97, 335-353.
- Trujillo, M. (1996). Efecto de la historia adictiva sobre la dirección de las respuestas condicionadas anticipatorias de los efectos de la heroína. *Psicothema*, 8, 475-489.
- Trujillo, M., De la Fuente, I. & Vila, J. (1995) Hiperalgnesia condicionada ante estímulos contextuales de la heroína: Especificidad temporal de la abstinencia. *Psicothema*, 7, 499-511.
- Trujillo, M., Oviedo-Joekes, E. & Vargas, C. (2005). Anticipatory conditioned response to subjective and physiological effects of heroin in addicted persons. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 5, 423-443.
- Valjent, E., Mitchell, J., Besson, M., Caboche, J. & Maldonado, R. (2002). Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *British Journal of Pharmacology*, 135, 564-578.
- Vila, C. (1980). Breves notas sobre inhibición condicionada. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 6 (2), 201-209.
- Vila, C. (1989). Protection from Pentobarbital Lethality Mediated by Pavlovian conditioning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 32, 365-366.
- Vila, C., Agmo, A., & Fernández, C. (1989). Efectos de la anfetamina sobre un estímulo inhibitor de la tolerancia condicionada al pentobarbital. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 15 (1-2), 89-94.

- Vila, C. & Miranda, H. (1994). Pavlovian inhibitory conditioning and tolerance-reversal to scopolamine-induced adipisia in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 61, 177-180.
- Vila, C., Peñalosa, E., & Escobedo, F. (1984). Tolerancia al pentobarbital y sensibilización a la anfetamina producidas por procesos asociativos. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 10 (2), 125-135.
- Vila, C. & Ruiz-García (2010). Mecanismo básicos de aprendizaje y consumo de drogas. *Ciencia y desarrollo*, 36 (240), 26-31.
- West, R. & Russell, M. (1987). Cardiovascular and subjective effects of smoking before and after 24 h of abstinence from Cigarettes. *Psychopharmacology*, 92, 118-121.
- West, R. & Schneider, N. (1987). Craving for cigarette. *British Journal Addiction*, 82, 407-415.
- White, A., Roberts, D. & Best, P. (2002). Context-specific tolerance to the ataxic effects of alcohol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 72, 107-110.
- Witts, L. (1965). Adverse reactions to drugs. *British Medical Journal*, 2, 1081-1086.
- Woods, S. (1976). Conditioned hypoglycemia. *Journal Compomparative Physiological Psychology*, 90, 1164-1168.
- Wolgin, D. & Benson, H. (1991). Role of associative and nonassociative mechanisms in tolerance to morphine "anorexia". *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 39, 279-286.
- Yun, A., Bazar, K., Lee, P., Gerber, A. & Daniel, S. (2005). The smoking gun: Many conditions associated with tobacco exposure may be attributable to paradoxical compensatory autonomic responses to nicotine. *Medical Hypotheses*, 64, 1073-1079.

ANEXO 1

Prueba de consumo y dependencia al tabaco				
Esta prueba fue diseñada para medir la dependencia física de una persona a la nicotina. Ayuda a identificar si un fumador busca mantener cierto nivel de nicotina en su sangre por los efectos que ésta ocasiona. Sus respuestas son confidenciales. Marque con una X en el cuadro que describa mejor su respuesta a cada pregunta.				
¿Cuántos cigarros fumas al día?	De 21 a 30	De 11 a 20	De 5 a 10	4 o menos
¿Fumas más cigarros durante la primera parte del día que durante el resto?	Si			No
¿Cuánto tiempo transcurre desde que despiertas hasta que fumas el primer cigarro?	Menos de 5 minutos	De 6 a 30 minutos	De 31 a 60 minutos	Más de 60 minutos
¿Qué cigarro te es más difícil omitir?	El primero de la mañana			Algún otro
¿Te es difícil no fumar donde está prohibido hacerlo?	Si			No
¿Fumas cuando estás enfermo o incluso en la cama?	Si			No
				Total

ANEXO 2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA
POSGRADO EN PSICOLOGÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA SU PARTICIPACION EN LA
INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL

Por medio de la presente acepto participar en la investigación titulada:

“Evaluación de la respuesta condicionada compensatoria en la tolerancia y tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol humanos”.

El objetivo del estudio es: Evaluar a través de procedimientos experimentales la naturaleza de las respuestas condicionadas y su relación con algunos fenómenos relacionados con la adicción como la tolerancia y tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: colaborar en una sesión de 45 minutos aproximadamente, participar en una relajación, así como se me ha informado que me tomarán medidas cardiovasculares a determinados tiempos. Asimismo, que voy a fumar cigarro de tabaco marca Marlboro y/o tomar alcohol en varias ocasiones durante la sesión.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en este estudio.

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna, así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los efectos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento que lo considere conveniente.

El investigador responsable me ha asegurado plenamente que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio.

Nombre y firma del participante

A de de

Nombre y firma del investigador responsable

ANEXO 3

Test de identificación de trastornos por consumo de alcohol: AUDIT					
Sus respuestas son confidenciales, sea honesto por favor. Marque con una X en el cuadro que describa mejor su respuesta a cada pregunta.					
Preguntas	0	1	2	3	4
¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	Nunca	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 más veces a la semana	4 o más veces a la semana
¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7 a 9	10 o más
¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi diario
¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez que había empezado?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi diario
¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi diario
¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi diario
¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi diario
¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi diario
¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?	No		Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año
¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por un consumo de bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?	No		Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año
					Total