



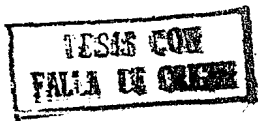
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

92
203

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
IZTACALA

EL PAPEL DE LOS PROCESOS ASOCIATIVOS EN LA
MANIFESTACION DEL SINDROME DE ABSTINENCIA



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO
DE LICENCIADO EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A

ADRIAN MELLADO CABRERA

San Juan Iztacala Mexico, 1990.



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 está 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

	Página
CONTENIDO	I
RESUMEN	II
I.- INTRODUCCION	1
II.- TOLERANCIA FARMACOLOGICA, DEPENDENCIA FISICA Y SINDROME DE ABSTINENCIA	8
III.- EL PAPEL DEL CONDICIONAMIENTO EN LA MANIFESTACION DEL SINDROME DE ABSTI- NENCIA	17
IV.- METODO	28
V.- RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	33
VI.- CONCLUSIONES	38
VII.- ANEXOS	39
VIII. REFERENCIAS	44

RESUMEN

Recientemente, se ha propuesto que respuestas condicionadas compensatorias participan en el proceso de desarrollo del síndrome de abstinencia. Así mismo se ha enfatizado en la importancia de las señales contextuales presentes en el momento de la administración del fármaco.

En el presente experimento se evalúa el condicionamiento de respuestas condicionadas compensatorias al fenobarbital en función de señales contextuales diferentes. En la fase de desarrollo de tolerancia 18 ratas Long Evans recibieron 17 administraciones de fenobarbital o solución salina en ambientes distintivos alternadamente. En la fase de condicionamiento del síndrome de abstinencia 9 ratas en el ambiente asociado a las dosis de fenobarbital fueron expuestas nuevamente a las mismas condiciones excepto que las dosis administradas fueron de solución salina en lugar de fenobarbital y se les dio a beber una solución de sacarina. En la prueba de aversión condicionada al sabor los sujetos fueron evaluados en un ambiente distinto a los anteriores en el cual se les expuso a una situación de elección de agua o sacarina. Los resultados muestran que las respuestas condicionadas de abstinencia se evidenciaron en el grupo experimental no así en el control por lo cual se presume que las señales contextuales son importantes en el condicionamiento del síndrome de abstinencia.

I. INTRODUCCION

A lo largo de la historia de la humanidad ha existido el consumo de drogas con el afán de conquistar nuevas vivencias o bien con el firme propósito de erradicar sufrimientos, estimular el pensamiento o descubrir una fuente de efectos placenteros y eufóricos. El consumo de drogas ha sido aplicado tanto por las grandes civilizaciones como por pequeños grupos de hombres dando pauta a su consumo en ritos sociales, curativos y religiosos.

El hombre primitivo que vivió bajo una relación disrptica con su medio ambiente, inició la experimentación de los efectos que producía la ingestión de plantas y de frutos en su cuerpo y su conducta. Y es quizás a través de esta experimentación, que el hombre fue descubriendo que algunas variedades de plantas le alimentaban y otras le producían sensaciones placenteras pero que eran bastante distintas a las que contenían propiedades curativas y alimenticias.

De esta manera se dio inicio al conocimiento primitivo de los fármacos y su consiguiente incorporación a la estructura etnológica (como medicina, ritos sociales y religiosos).

Con la aparición de grupos sociales y culturales, los primeros fármacos descubiertos estuvieron bajo responsabilidad especial de los miembros de las sociedades que se relacionaban con la curación de diversas enfermedades y aspectos sobrenaturales. Esto, como consecuencia, condujo al empleo de fármacos con fines cura-

tivos y no curativos. Así mismo, se fue determinando quienes deberían de utilizarlos, los propósitos de su empleo y las circunstancias apropiadas para su utilización.

En la actualidad la mayoría de las sociedades han cambiado y evolucionado de manera importante, principalmente en lo que se refiere a sus estructuras y estándares culturales. Esto ha originado también, cambios y modificaciones en las actitudes hacia el consumo de fármacos y sustancias no médicas.

Estas actitudes son por un lado la automedicación de fármacos o sustancias medicas que conducen paulatinamente a la farmacodependencia debido principalmente al alivio de los malestares que produce la ingestión de fármacos en consumidores que sufran las tensiones sociales, familiares, emocionales y económicas en forma crítica entre otras.

Otro aspecto considerado en el consumo de drogas es su condenación social. Es decir, que la administración de drogas es considerada por la mayoría de los miembros de la sociedad como una actitud reprobable y digna de censura tanto legal como moral. Ante lo cual algunos de los integrantes de estas sociedades expresan su desacuerdo a estas actitudes convencionales adoptando otras distintas como la experimentación al consumo de drogas en forma desmedida.

Sin embargo, los cambios en lo que se refiere a las actitu-

das de algunos miembros de la sociedad son consideradas por la mayoría de los países del mundo como un problema de salud pública - por atentar contra el desarrollo de la sociedad y del mismo individuo.

Goldstein, Bronow y Palmer (1974) argumentan que las actitudes sociales así como las disposiciones legales tienen efectos profundos en las consecuencias del abuso de drogas, por lo cual las medidas que se tomen para reducir el abuso tendrá su costo económico pero también un beneficio económico potencial para los países que adopten estrategias eficaces en la reducción del problema de la farmacodependencia.

A pesar de lo anteriormente expuesto, el empleo de fármacos se ha extendido de manera tan alarmante que en la mayoría de los países del mundo el abuso en el consumo de fármacos produce grandes pérdidas económicas para sus respectivas sociedades. Por ejemplo, pérdida de mano de obra, ausentismo laboral, salud y accidentes de trabajo, etc. (Dupont, 1977).

Es por ello que cada vez más se acrecienta el interés mundial por investigar todo lo referente a los fármacos, por ejemplo: su etiología, tipos, efectos, población consumidores, etc.

Bigelow, Stitzer y Liebson (1983) señalan que el abuso de fármacos es un problema social definido por la conducta de autoadministración de fármacos en un grado tal que la sociedad juzga cor-

no inadecuada, debido principalmente a la transformación que sufre a todas sus estructuras que la conforman.

En México, Campillo, Medina y Castro (1977) mencionan que el Centro Mexicano de Estudios en Salud Mental, ha venido realizando estudios epidemiológicos desde 1972 con el principal objetivo de identificar tanto a los tipos de fármacos como a los usuarios en poblaciones de algunos estados de la República Mexicana así como del Distrito Federal.

Estos estudios arrojaron en su etapa inicial datos que incluyen grupos compuestos por niños y adolescentes de clases marginales que se han habituado al uso de solventes industriales. Así mismo en diversas encuestas practicadas en éstos estudios se encontró que el consumo de drogas de uso médico supera a las de uso no médico. Las drogas de uso médico más utilizadas por orden decreciente son: analgésicos, hipnóticos, ansiolíticos, barbitúricos y amfetaminas.

Entre las drogas de uso no médico se encontraron: la marihuana, alcohol y solventes volátiles industriales.

La población femenina tiene una mayor tendencia al consumo de amfetaminas y ansiolíticos respecto a la población masculina, sobre todo en mujeres que se encuentran entre los 35 y 45 años de edad.

El uso de solventes y marihuana es el más popular entre los grupos de menor edad (14 y 17 años) y la marihuana en individuos que fluctúan entre los 14 y 24 años.

En cuanto a otras drogas, se encontró que el empleo de heroína solamente se consume mínimamente en las Ciudades de la Paz, Michoacán y la Ciudad de México.

En poblaciones estudiantiles del país, los datos obtenidos muestran que los estudiantes de 14 a 18 años de edad consumen drogas de uso médico en mayor proporción a las de uso no médico. De esta manera, el 40% de los estudiantes encuestados han experimentado los efectos de algún fármaco. El 5% consume con mayor frecuencia uno o varios fármacos como por ejemplo: anfetaminas, marihuana, barbitúricos o xantinas.

En cuanto al alcohol, su consumo es considerado como un problema de gran magnitud debido principalmente a que la población mayor de 20 años de ambos sexos dependientes del alcohol oscila entre un 5 y 7% , cifras que se calculan a partir de las tasas de mortalidad por cirrosis hepática.

De esta manera, la tasa de mortalidad por esta enfermedad en la población mayor de 20 años es superior a las tasas informadas por los Estados Unidos de Norteamérica, Italia y Canadá y sólo es rebasada por Chile en toda Latinoamérica (Souza, Mestas, Trull

y Cárdenas, 1985, 77.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, la tendencia del fenómeno de la farmacodependencia continúa desarrollándose en un índice creciente en cuanto a su magnitud, es, como su extensión hacia los núcleos especialmente susceptibles como es el caso de menores de edad que recurren al empleo de diferentes tipos de drogas debido a múltiples factores que se presume interactúan en el proceso de adquisición de la farmacodependencia.

En la gran diversidad de estudios que se han realizado sobre el problema de la farmacodependencia se ha logrado la identificación de una matriz compuesta principalmente por aspectos farmacológicos, ambientales y de aprendizaje entre otros.

Como resultado de múltiples investigaciones se ha logrado la identificación plena de tres factores fuertemente asociados en el proceso de adquisición de la farmacodependencia. Estos factores son: tolerancia farmacológica, dependencia física y síndrome de abstinencia.

Estos factores contribuyen en forma importante en la etiología y mantenimiento de la farmacodependencia. Así mismo, han sido tratados a través de constructos teóricos y experimentales con el firme propósito de fundamentar una explicación general que conlleve al entendimiento del problema. Para lograr esto mismo se

han llevado a cabo investigaciones que han contemplado el empleo de modelos animales y humanos.

Debe aclarar que el presente estudio está interesado en investigar experimentalmente el síndrome de abstinencia que como se mencionó anteriormente es uno de los tres factores que contribuyen en el proceso de adquisición de la farmacodependencia. Además, es preciso señalar que en esta investigación se adoptará una perspectiva teórica que enfatiza la contribución de procesos de condicionamiento en la manifestación del síndrome de abstinencia.

Para ello, el trabajo está organizado en tres capítulos, el primero muestra las relaciones entre el síndrome de abstinencia y tolerancia; el segundo capítulo muestra el papel del condicionamiento en la manifestación del síndrome de abstinencia; y por último se plantea un experimento con el propósito de evaluar si los mecanismos del aprendizaje asociativo propuestos en el modelo de Siegel condicionan el síndrome de abstinencia.

II. TOLERANCIA FARMACOLÓGICA, DEPENDENCIA FÍSICA Y SÍNDROME DE ABSTINENCIA.

Un aspecto de vital importancia para el estudio de la farmacodependencia es lograr una mayor comprensión de las relaciones entre los factores que experimentalmente han mostrado contribuyen en el desarrollo y mantenimiento de la adicción a los fármacos para determinar a partir de estas investigaciones estrategias de prevención y tratamiento de la farmacodependencia.

Dentro de las investigaciones realizadas se ha logrado identificar claramente la existencia de tres factores asociados en el proceso de la farmacodependencia: A) Tolerancia Farmacológica, B) Dependencia Física y C) Síndrome de Abstinencia.

A) Tolerancia Farmacológica.

La Tolerancia Farmacológica hace referencia principalmente a la disminución de la respuesta a una misma dosis de droga, o bien a la necesidad de emplear dosis cada vez mayores del fármaco para lograr el efecto inicial.

Goldstein, Aronow y Kalman (1974) señalan que la "tolerancia es un estado de disminución de la respuesta a los efectos de un fármaco debido a la exposición previa al fármaco o a los fármacos relacionados".

Kalant, Leblond y Robbins (1971) y Fernandez, Klueh y Cooper (1977) revelan, a la tolerancia como un desplazamiento hacia la derecha de la curva semi-logarítmica dosis-respuesta.

Sin embargo, en la práctica la medición de tolerancia se ve limitada por la intervención de factores tales como: (a) la naturaleza de la droga, (b) una misma dosis puede provocar varios efectos y la tolerancia puede ser desarrollada a uno o a todos los efectos, (c) la tolerancia no se desarrolla a igual tasa a todas las acciones de una misma droga y (d) la sensibilidad del procedimiento de prueba no permite observar variaciones en la velocidad y grado de la tolerancia (Fernandez, Klueh y Cooper 1977).

Las limitaciones anteriormente mencionadas se han intentado superar a través del empleo de medidas fisiológicas y/o conductuales de tal manera que cuando una droga induce una serie de cambios en el organismo se tomen medidas fisiológicas importantes como por ejemplo: cambio de dosis letal 50 o en todo caso medidas aun más sencillas como: cambios en la frecuencia espontánea en el electroencefalograma, cambios en el umbral de la convulsión inducida por choques eléctricos, cambio en la tolerancia del reflejo de enderezamiento, etc.

Al emplearse medidas conductuales, éstas se evalúan a través de cambios en la ejecución motora, cambios en los procesos de

discriminación, elección, etc. (Boran, 1966; Cornfield, Sumner y Spierman, 1968).

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, la administración repetida de un tipo de fármaco conduce a la manifestación de tolerancia farmacológica, sin embargo, los mecanismos responsables no han sido demostrados.

En los estudios realizados sobre tolerancia farmacológica se han identificado tres tipos: la tolerancia disposicional (Cochlin, 1972), la tolerancia farmacodinámica o funcional (Collier, 1966) y la tolerancia conductual (Davs, 1973).

Con respecto a las implicaciones fisiológicas de la tolerancia, Goldstein, Orrenow y Keilman (1974) sugieren que al menos dos mecanismos son responsables para producir tolerancia en el organismo. Estos son: (I) Farmacocinético. Este mecanismo establece que la concentración del fármaco libre en contacto con los receptores permanezca dentro de los límites normales a pesar del aumento de dosisificación total del fármaco al organismo, un aumento en su velocidad de eliminación, una disminución en el paso a través de membranas biológicas o un aumento en la fijación para convertirse en un complejo inerte. (II) Dinámico. El efecto biológico del fármaco puede ser antagónico progresivamente por medio de los mecanismos homeostáticos del organismo.

Adicionalmente, Lewis (1970) sugiere la existencia de un tercer mecanismo, para lo cual señala que la disminución de los efectos conductuales de la droga que desarrolla tolerancia se debe a mecanismos de comportamiento. Agregó también que los tres mecanismos no son excluyentes por lo cual sugiere que no solamente un mecanismo está implicado en el desarrollo de tolerancia farmacológica.

E) Dependencia Física.

La dependencia física es un estado que está asociado con la tolerancia al fármaco especialmente en el sistema nervioso central en el que como consecuencia de la exposición al fármaco se requiere de su presencia para que el organismo desarrolle sus funciones normalmente. Así mismo la dependencia física sólo puede evidenciarse cuando se suprime el fármaco y esto da origen en el organismo diversos trastornos psicopatológicos que se conocen como síndrome de abstinencia.

De esta manera, la dependencia física se refiere al estado fisiológico alterado producto de las repetidas y/o prolongadas administraciones de algún fármaco. Puede manifestarse cuando el fármaco cesa de administrarse o bien cuando su acción es disminuida por la administración de una droga antagonista.

Majchrowicz y Hunt (1976), Ritzmann y Tabakoff (1976) --

argumentan que las drogas que producen dependencia física también producen tolerancia y que existe correlación temporal entre el desarrollo de estos dos fenómenos.

Goldstein y Goldstein (1968), Minson y Siegel (1980), Kosterlitz y Hughes (1975) y Solomon (1977) apoyan la idea de que la tolerancia a las drogas y la dependencia física es producto de un mecanismo similar, agregando la noción de que el mismo proceso que produce tolerancia produce los signos y síntomas de abstinencia una vez que el organismo se ha adaptado a la droga.

C) Síndrome de Abstinencia.

El síndrome de abstinencia es definido por los signos y síntomas especificados por lo general desagradables que se presentan ante la retirada súbita del fármaco los cuales son de naturaleza psicológica y fisiológica. Estos síntomas son caracterizador según la clase de familia a la que pertenece el fármaco; es decir, que los signos y síntomas producidos por la retirada del fármaco son debido principalmente a los componentes químicos de la droga y a las condiciones fisiológicas del organismo.

Es importante enfatizar que el nivel de afectación en el sistema nervioso central dependerá también de la dosis y del tipo de fármaco que se trate y que los signos y síntomas presentados a la retirada del mismo serán opuestos a los efectos sistémicos del

fármaco. Siegel (1979) resume lo realizado por algunos investigadores que han abordado experimentalmente estos planteamientos. Por ejemplo: la epinefrina que produce entre otras respuestas taquicardia e hiperglicemia, presenta bradicardia e hipoglicemia en respuesta a la supresión del fármaco (Ruzsa y Piña, 1962 y Subiev y Zilov, 1967); la glucosa que produce hiperglicemia presenta hipoglicemia como respuesta a la supresión (Nilsson, 1954; Deitch, 1974 y Leiseman, 1970); la insulina que produce hipoglicemia presenta hiperglicemia como respuesta por su supresión (Siegel, 1972, 1975); la histamina que produce hipotermia - presenta hipertermia como respuesta por supresión (Ubari, Vicensy y Nadarasz, 1965); la morfina que produce hipotermia y analgesia presenta hipotermia e hiperalgesia como respuesta por supresión (Siegel, 1979, 1978), etc.

A pesar de los efectos específicos del síndrome de abstinencia que cada fármaco produce, el objeto de la presente descripción no pretende abarcar la totalidad de los síndromas que producen los diversos fármacos, por lo cual se propone la descripción de un fármaco ampliamente conocido como es el síndrome de supresión al alcohol en humanos.

El desarrollo y evolución del síndrome de abstinencia al alcohol se establece en cuatro fases:

Fase I. Las reacciones de supresión o abstinencia aparecen -

aproximadamente 24 horas después de haber terminado la última ingestión o dosis del fármaco. Estas reacciones se inician en el individuo con nerviosismo, ansiedad y enojos. Posteriormente, sufre temblor (estomacal o abdominal). Estos síntomas pueden desaparecer o ser controlados de inmediato ingiriendo alguna dosis del mismo fármaco. Sin embargo, tal vez este proceso sea el causante del uso continuo del fármaco.

Fase II. Si la abstinencia continúa después de 24 horas, el síndrome de abstinencia evoluciona a una segunda fase, en la cual se presenta un temblor notable y calambres musculares, aumento de la temperatura, sudación, diarrea, náuseas con vómito, taquicardia, hipertensión e hiperreflexia. Así mismo aparece insomnio con períodos de sueños breves llenos de pesadillas. A medida que esta fase evoluciona, la agitación es cada vez más intensa.

Fase III. Esta fase se inicia después de dos o cuatro días del inicio del período de abstinencia y continúan los signos o síntomas presentados en las fases anteriores. En forma característica se presentan: delirios, confusión, desorientación, excitación notable, reacciones de pánico, así como ilusiones auditivas que suelen ir acompañadas o precedidas de hiperacusia, ilusiones táctiles y visuales. El temblor en las fases iniciales aumenta y puede combinarse con sacudidas pulmonares semejantes a convulsiones e incluso estas pueden llegar a producir un ataque epi-

léptico.

Fase IV. En esta cuarta fase la mortalidad es alta, ya que se presentan convulsiones que conducen a un estado de coma y al colapso cardio-respiratorio. Si no se administra algún fármaco adecuado esta fase puede ser prolongada hasta tres días.

De esta manera, la farmacodependencia o bien la adicción psicológica y fisiológica del organismo al empleo crónico de fármacos tiene una manifestación dramática cuando se produce toda la gama de síntomas dependenciosos por el rápido cese del fármaco.

Cabe señalar que se ha encontrado un cuadro común en el síndrome de abstinencia en drogas como el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos y los analgésicos entre otros. Este cuadro crea en el individuo farmacodependiente estados motivacionales que lo conducen a la búsqueda desesperada del fármaco para aliviar o evitar toda la gama de malestares que produce la suspensión del fármaco (Levin, 1973; Gauza y Machora, 1968).

En resumen, la tolerancia puede ser entendida como la disminución a los efectos de una droga después de su administración crónica. Algunos autores señalan que la adquisición, persistencia y pérdida de tolerancia está altamente correlacionada con el síndrome de abstinencia y la dependencia física hacia las drogas (Goldstein y cols., 1974).

En la mayoría de estudios que se han realizado sobre toleran-

cia han sido abordados por disciplinas biomedicas debido principalmente a que aparentemente la tolerancia es el resultado de un proceso farmacológico, sin embargo recientemente se ha sugerido que la tolerancia no está basada enteramente en procesos farmacológicos tales como una reducción en la absorción del fármaco, un aumento en la velocidad de eliminación o una disminución en el paso a través de membranas biológicas, sino que su manifestación también se ve influida por factores de aprendizaje. Este último punto se desarrollará con mayor amplitud en la próxima sección.

TIT. EL PAPEL DEL CONDICIONAMIENTO

EN LA MANIFESTACION DEL SINDROME DE ABSTINENCIA.

En el inicio de los años 60 se publicaron diversas investigaciones señalando que las manipulaciones ambientales ejercían fuertes efectos sobre el desarrollo de la tolerancia los cuales difieren de los modelos farmacológicos y fisiológicos previos ni explicaban. Estos estudios evidenciaron que niveles mayores de tolerancia eran obtenidos solamente al al desarrollo y la prueba de tolerancia eran conducidos en el mismo ambiente. (Adams, Veh, Mitchell y Woods, 1962; Ferguson, Adams y Mitchell, 1963; Kaye, Woods, y Mitchell, 1969).

Dado que los datos publicados fueron considerados relevantes por investigadores interesados en este fenómeno surgió la necesidad de continuar las exploraciones de estos hallazgos para lograr su explicación.

A mediados de los años 70, Stegel inició una serie de experimentos basados en la propuesta hecha por Mitchell y cols. en cuanto a que las manipulaciones ambientales afectan el desarrollo de la tolerancia.

Actualmente, existe basta evidencia sugiriendo que los animales que han sido sometidos a procesos de tolerancia la adquieren más rápidamente cuando las administraciones del fármaco son asociadas a señales ambientales no así cuando no hay señales asociadas. (Stegel 1975, 1977; Tiffany y Baker, 1981).

La propuesta formulada por Siegel a partir de los resultados de sus investigaciones pretende ser una explicación complementaria a las teorías fisiológicas. Argumentando que los procesos psicofisiológicos juegan un papel decisivo en la adquisición de la tolerancia (Siegel 1975b, 1983). Esta idea se deriva de las investigaciones originales de Pavlov (1927), quien fue el primero en sugerir que los administraciones de una droga constituirían un ensayo de condicionamiento, en donde los estímulos ambientales manipulados del animal durante la inyección, estímulos como las linternas, etc., presentados en el momento de administrar una droga, constituirían el estímulo condicionado (EC) y la estimulación farmacológica el estímulo incondicionado (EIC). El desarrollo de una asociación entre estos dos estímulos podría revelarse presentando las señales pre-droga (EC) sin que fueran seguidas por la droga misma; es decir, con la administración del vehículo utilizado únicamente. Siegel (1975b, 1977) encontró que algunas respuestas condicionadas de esta manera son cuantitativas en dirección a los efectos de las drogas, y las propuso como el mecanismo responsable de la tolerancia farmacológica. Esto es, si los organismos manifestaban RCs cuantitativas o compensatorias a los efectos de las drogas cuando son confrontados con las señales que predicen la ocurrencia de la droga pero sin la debida estimulación farmacológica, se esperarían que cuando la droga sea presentada en compañía de las señales --

pre-droga usuales. Los efectos de la droga se atenuarían por las NAs compensatorias. Conforme la asociación EC-EIC es fortalecida por los espasmos repetidos, los efectos sistémicos de la droga se reducirían cada vez más por el efecto de las NAs compensatorias.

El trabajo de demostrar experimentalmente que la tolerancia farmacológica es un proceso en el cual las señales que han sido previamente asociadas a las administraciones de la droga contribuyen también a admitir que la tolerancia farmacológica no es una consecuencia inevitable de la repetida estimulación farmacológica sino que además es modulada por el contexto ambiental en donde se llevan a cabo las administraciones.

Siegel (1975) para probar lo anterior condujo una investigación. En uno de sus experimentos empleó tres grupos de ratas a las cuales les administraba una inyección de sulfato de morfina durante cuatro sesiones a intervalos de 18 horas. En la cuarta sesión se evaluó la sensibilidad al dolor posterior a la inyección del fármaco a través de la exposición de los sujetos en una superficie caliente regulada a una temperatura de 54.2 C, midiendo la latencia de la respuesta al dolor observada en la primera lamida de cualquiera de sus patas.

Los tres grupos fueron sometidos a condiciones experimentales diferentes:

Primer grupo: (M-PC) Morfina-superficie caliente. Estuvo bajo las siguientes condiciones experimentales: administración de dosis de sulfato de morfina estéril de aproximadamente en concentración de 5 mg/kg en un bebioteo durante el que regularmente habitaban. media hora después eran colocados en una superficie caliente (54.2 C) y se medía la distancia de la respuesta al dolor a través de la primera lámina a cualquiera de sus patas. Este procedimiento se llevó a cabo durante 4 sesiones.

Segundo grupo: (M-FC) Morfina-superficie fría. Este grupo estuvo bajo las mismas condiciones experimentales que el grupo M-PC excepto que la superficie tuvo la condición de ser fría durante las tres primeras sesiones.

Tercer grupo: (M-C) Morfina-caja. Este grupo fue expuesto a las mismas condiciones experimentales que el grupo M-PC diferenciando únicamente en la exposición de un conjunto de señales diferentes que fueron asociadas con los efectos sistémicos del fármaco durante las tres primeras sesiones; es decir, que durante estas tres sesiones la administración de la droga se llevó a cabo en la caja-hogar en el mismo ambiente en donde regularmente habitaban y en la cuarta sesión la morfina se administraba en el cuarto donde estaba el recipiente caliente.

Un cuarto grupo (S) fue tratado idénticamente al grupo M-PC excepto que en lugar de recibir administraciones de dosis de morfina se aplicó dosis de solución salina.

Los resultados evidenciaron que el grupo M-PC durante las primeras tres sesiones los individuos eran cada vez menores. En la cuarta sesión que correspondía a la evaluación, los sujetos del grupo M-PC evidenciaron respuestas de la línea recta. En cambio, los sujetos del grupo M-PF mostraron respuestas similares a las del grupo M-PC. Cabe señalar que ambos dos grupos evidenciaron durante la cuarta sesión respuestas similares a las del grupo salina a pesar de que los dos grupos recibieron sus respectivas dosis de morfina antes de la evaluación. Los datos más relevantes de esta investigación son los mostrados por el grupo M-PC, ya que en la sesión de prueba los sujetos no evidenciaron respuestas de tolerancia a pesar de haber tenido las tres sesiones de administración de morfina y haber sufrido al igual que los sujetos de los grupos M-PC y M-PF los efectos sistémicos y los mismos intervalos de administración del fármaco.

De acuerdo a los datos señalados se confirma la importancia del papel que juegan las señales pre-drugs asociadas en el desarrollo de la tolerancia.

De acuerdo a la teoría del condicionamiento de la tolerancia ésta se produce principalmente debido a la interacción que existe entre la respuesta condicionada farmacológica que se contraría en naturaleza a los efectos de los fármacos.

Con propósitos de evaluar ésta afirmación, Siegel sometió a

los sujetos del grupo M-10 a los cuales se les administró la droga en las mismas condiciones experimentales excepto que la dosis administrada fue de 0.01 mg/kg en lugar de 0.05 mg/kg. Siegel encontró como dato principal que los sujetos mostraron una respuesta hiperalérgica cuando se les sometió al procedimiento de administración del fármaco por cuando esta ritual no fue espaciada de los efectos centrales del fármaco.

De acuerdo a lo anteriormente propuesto por Siegel, el organismo asocia la droga en el ambiente donde regularmente recibe la dosis debido principalmente a que fue asociada con señales que preceden su presencia y sus efectos centrales por lo cual al organismo al ser sometido al procedimiento habitual de administración del fármaco produce la excitación de las respuestas condicionadas compensatorias que actúan para atenuar esta del efecto de la droga; a este mecanismo Siegel lo contempla como fundamental para el desarrollo de la tolerancia. Sin embargo, cuando un organismo es confrontado con las señales pre-droga y estas no son seguidas por los efectos farmacológicos esperados, los sujetos manifiestan respuestas condicionadas compensatorias particulares asociadas a su malicia novel; ya que no son moduladas por los efectos del fármaco. Considerando lo anterior, quisiera que este mecanismo asociativo podría ser un mecanismo asociado al que se ha-

suficiente en el síndrome de abstinencia, es decir, que los síntomas de abstinencia y los deseos recalcitra de la manifestación, sino de las respuestas condicionadas concomitantes que se producen cuando se deja de suministrar la droga.

Sin embargo, algunos estudios han cuestionado la noción anterior, sugiriendo que la manifestación del síndrome de abstinencia puede deberse a esencias no asociativas.

Eni, Lellner, Pedena, y Riley (1934) conducen dos experimentos con el propósito de investigar si las respuestas de abstinencia son de naturaleza fisiológica o debido a un proceso de aprendizaje asociativo.

Los investigadores emplean la técnica de aversión al sabor para evaluar la manifestación de las respuestas condicionadas concomitantes en presencia de las señales ambientales particulares.

La técnica de aversión al sabor establece que cuando un organismo ingiere un líquido con un sabor particular, y subsiguientemente se le administra una sustancia que le induce alguna enfermedad, posteriormente, el organismo evitará el consumo de ese líquido. (para mayor detalle, véase Garcia y Koelling, 1966)

De esta forma, la intensidad de la aversión producida es proporcional a la intensidad de la enfermedad inducida por la sustancia tóxica.

El método empleado con seguir y sus colaboradoras contaron dos fases. Una fase de exposición a la morfina y otra fase de evaluación de la retirada de la morfina mediante la técnica de aversión al sabor.

Durante la fase de exposición a la morfina, ellos efectuaron todas las manipulaciones de 10 a 12 horas diariamente en el medio en el que habitualmente estaban alojados los sujetos. El grupo experimental se les administró 80 mg/ml de morfina e inmediatamente después se les llevó a un ambiente distintivo en el cual permanecieron durante 30 minutos. Posteriormente, los sujetos eran llevados de nuevo al cuarto donde habitaban. Este procedimiento se llevó a cabo durante 14 días consecutivos. El agua y la comida siempre estuvieron presentes en ambos ambientes.

Los sujetos del grupo control fueron tratados idénticamente al grupo experimental, excepto que se les administró un volumen equivalente de solución salina.

La fase de evaluación de retiro de la morfina se inició el día 15. Los sujetos de ambos grupos recibieron una dosis intraperitonealmente (i.p.) de solución salina. Los sujetos de los dos grupos iniciales fueron divididos en cuatro, de tal manera que la mitad de sujetos del grupo control y del experimental fueron expuestos al ambiente distintivo en el que permanecieron 14 días

consecutivos, y la otra mitad de sujetos de ambos grupos permanecieron en el ambiente habitual regular durante 14 días consecutivos. En ambos ambientes, tanto el agua como la solución de cocaína siempre estuvieron disponibles para los sujetos.

Los resultados encontrados por Zallner y cols. demuestran que no existe evitación hacia la cocaína en los sujetos grupos evaluados en el ambiente asociado a la morfina y en el ambiente habitual y por lo tanto consideran que sus datos obtenidos son incompatibles con la idea de que las respuestas compensatorias a la droga elicitan por un estímulo asociado a la droga y que las respuestas de abstinencia no dependen de la presencia de estímulos condicionados relacionados con la administración de la droga.

No obstante, las conclusiones a las que llegan Zallner y sus colaboradores son limitadas desde que el procedimiento empleado para la obtención de sus datos difiere significativamente del empleado por Siegel.

Primariamente, durante la fase de desarrollo de tolerancia, Zallner y cols. no utilizan un entrenamiento de discriminación, como el que tradicionalmente utiliza Siegel. Por lo cual puede asegurarse que los sujetos no aprendieron la relación de asociación de señales ambientales particulares bajo las cuales permitían responder a los estímulos diferencialmente en ambos ambientes.

Otra diferencia metodológica del trabajo realizado por Zall-

ner, 1967, en el cuanto a la aplicación de la técnica de aversión al sabor.

Tradicionalmente, esta técnica se emplea para condicionar la relación de una señal particular, en este caso, el sabor de la cocaína, y la subsiguiente administración de una sustancia que produce enfermedad. Sin embargo, Lellner y cols. utilizan la técnica de aversión al sabor de natura singular. Es decir, ellos primeramente introducen a sus sujetos experimentales al ambiente bajo el cual se presume se manifiestaron los efectos del síndrome de abstinencia y posteriormente se les permite el acceso a una solución de agua-sacarina. En otras palabras, los sujetos son confrontados a la relación enfermedad-cocaína y no como tradicionalmente se emplea al procedimiento de aversión al sabor, sacarina-enfermedad.

Así, considerando lo anteriormente expuesto, y haciendo énfasis en las diferencias metodológicas y de resultados de los investigadores señalados, el interés del presente trabajo tiene como principal objetivo evaluar experimentalmente los mecanismos asociativos de la manifestación del síndrome de abstinencia. Para ello, se diseñó un experimento donde en una fase de desarrollo de tolerancia, los sujetos del grupo experimental fueron expuestos a administraciones de dosis de fenobarbital o solución salina en ambientes diferentes. En otra fase, los sujetos fueron sometidos

dos a un procedimiento de aversión al sabor, al cual consistió en la ingestión de una solución preparada de cafeína en el ambiente en el cual se había desarrollado tolerancia. Finalmente, se sometió a los sujetos a una elección de una prueba de preferencia presentándoles agua y cafeína simultáneamente.

Animales

Se utilizaron 36 ratas macho Long-Evans aproximadamente ingenuas de 200-400 grs. de peso y cada de 3 meses aproximadamente provenientes del Cíterio General de la Universidad, alojadas en cajas-hogar individuales hechas de material sólido transparente, privadas de agua por periodos de 10:30 hrs., la comida siempre estuvo disponible, excepto durante las sesiones experimentales que tenían una duración de 30 minutos.

Materiales y Sustancias

El material empleado durante el experimento consistió fundamentalmente en un generador de ruido blanco y tono construido para el experimento por la Univ.-Iztacala, cronómetros, báscula, tarjetas de registro y jeringas para inyección.

Las sustancias empleadas fueron Fenobarbital y solución salina. Las dosis empleadas de fenobarbital durante el experimento fueron de 40mg./kg. Así mismo las dosis de solución salina fueron de 2ml/kg.

Variable Independiente:

La cantidad de azúcar consumida durante los 20 minutos durante las fases de Desarrollo de Aversión Condicionada y Prueba de Aversión Condicionada fue la variable dependiente fundamentalmente medida.

Procedimiento

Pre-entrenamiento. Con la finalidad de habituar al consumo de agua, a todos los sujetos se les restringió su consumo a un período de 30 minutos durante 15 días.

Posteriormente, los 38 sujetos fueron divididos en forma aleatoria en dos grupos de 19 ratas cada uno, conformando el grupo experimental (n=18) y el grupo control (n=18). Todas las sesiones experimentales iniciaban separad a los sujetos en el ambiente natural.

Fase 1. Control de Estancamiento.

Grupo Experimental (n=18).

Día 1. Los sujetos de este grupo fueron trasladados del ambiente natural al ambiente novedoso, en el cual se les daba acceso al agua en botellas-babederos y se les presentaba simultáneamente una señal particular (ruido blanco) durante 20 minutos. Transcurrido el periodo de tiempo señalado, se les retiraban las botellas-babederos permaneciendo el ruido blanco. Inmediatamente se les administraba intraperitonealmente una dosis de fenobarbital permaneciendo expuestos al ruido blanco durante 20 minutos más. Finalizado el tiempo los sujetos fueron regresados al ambiente natural.

Día 2. 21:00 hrs. más tarde, a los sujetos se les daba acceso al agua destilada en sus respectivas botellas-babederos durante 20 -

minutos. Transcurrido este el periodo, se les administraba una dosis de solución salina.

El procedimiento de alternación de señales y sus respectivas administraciones de sustancias se efectuaron durante 17 sesiones.

Grupo Control (n=18).

Día 1. Los sujetos de este grupo fueron expuestos a las mismas condiciones de alternación de señales que el grupo experimental a excepción de que las administraciones recibidas en este día fueron de solución salina y no de fenobarbital.

Día 2. Idénticamente al día 1 a efecto que la solución salina se administraba en el ambiente natural.

Fase 7. Desarrollo de Asociación Condicionada al Sabor.

Los sujetos de los grupos experimental y control fueron divididos en forma aleatoria para conformar dos pares de grupos, los cuales quedaron definidos de la siguiente manera:

El grupo Experimental (n=18), se dividió en dos partes quedando: Grupo experimental Ambiente Novedoso (Exp/Nov) y Grupo Experimental Ambiente natural (Exp/Nat) conformados por 9 sujetos para cada grupo.

El grupo Control también fue dividido en dos grupos: grupo Control Ambiente Novedoso (Con/Nov) y Grupo Control Ambiente Nat-

tural (Con/Nat) suministrado con 9 ratas para cada grupo.

Los sujetos de los grupos Nov/Nov y Con/Nov se trasladaron del ambiente natural al ambiente novedoso, en el cual, se les daba acceso a una solución preparada de sacarina (al 1%) en sus respectivas botellas-bebederos y se les presentaba simultáneamente un ruido blanco durante 20 minutos. Transcurrido el tiempo señalado, se les retiraba las botellas-bebederos e inmediatamente se les administraba una dosis de solución salina, transcurrido 20 minutos más al ruido blanco. Posteriormente fueron regresados al bioterio.

Este procedimiento se llevó a cabo durante 3 sesiones consecutivas durante 3 días.

Los sujetos de los Grupos Exp/Nat y Con/Nat se les daba acceso a una solución de sacarina en las botellas-bebederos en el mismo bioterio durante 20 minutos. Transcurrido el tiempo, se les retiraba las botellas y se les administraba una dosis de solución salina. El procedimiento se llevó a cabo durante 3 días seguidos (una sesión por día).

Caso 3. Prueba de Asociación Condicionada al Tabor

Los sujetos de los grupos Exp/Nov, Con/Nov, Exp/Nat y Con/Nat fueron trasladados del bioterio a un ambiente neutral

(distinto al natural y al novedoso), en el cual se les presentó simultáneamente dos botellas bebadero durante 20 minutos. Una de estas botellas contenía agua destilada, mientras que la otra era una solución preparada de sacarina. Después de 10 minutos las botellas fueron cambiadas de posición, de las permitió el acceso por otros 10 minutos. Posteriormente, las botellas fueron retiradas finalizando de esta manera la sesión de prueba. (consultar tabla II B, en la cual se esquematiza las condiciones experimentales del presente trabajo).

Resultados y Análisis de Resultados

Los resultados del presente experimento se muestran en la figura 1, en la cual puede observarse el consumo medio de sacarina realizado por los sujetos de los diferentes grupos.

Como podrá observarse en la figura, el consumo de sacarina fue diferente para cada uno de los cuatro grupos.

Los datos mostrados por la figura 1, muestran que el grupo experimental Exp/Nov, consumió significativamente menor cantidad de sacarina en relación con el agua (T de Wilcoxon-42, $p < 0.05$).

Con respecto al grupo Exp/Hab, se puede observar que los sujetos de este grupo aunque consumieron menor cantidad de sacarina con respecto al agua, la diferencia no es significativa (T de Wilcoxon 5, $p > 0.05$).

Así mismo, la figura 1 muestra a primera vista que el consumo de sacarina del grupo Exp/Nov, fue menor que el consumido por los los sujetos del grupo Exp/Hab, la diferencia mostrada es significativa (U de Mann Whitney 15, $p < 0.05$).

En relación al grupo Con/Nov, el consumo de sacarina fue significativamente mayor con respecto al agua (T de Wilcoxon 41, $p < 0.05$) dato contrastantemente opuesto al grupo Exp/Nov.

Los resultados mostrados por el grupo Con/Nat, en relación

con el grupo Exp/Nov mostraron un desarrollo similar al del grupo Control. Esto es, que el grupo Exp/Nat consume significativamente más sacarina que el grupo Exp/Nov (U de Mann-Whitney, $z = 15, p < 0.05$). Sin embargo, esta diferencia no se observa para el grupo Exp/Nat (U de Mann-Whitney, $z = 15, p > 0.05$).

Los datos obtenidos en este experimento muestran que el consumo de sacarina de los grupos tratados no fue de ninguna manera similar, lo cual se ilustra en la figura 8.2. En este gráfico se muestra exclusivamente el consumo de sacarina durante la fase de prueba. Destacándose principalmente la diferencia en el consumo de sacarina de los grupos experimentales Exp/Nov y Exp/Nat.

Así mismo, estos datos demuestran que la sacarina adquirió propiedades aversivas durante la fase de adquisición del síndrome de abstinencia.

En general, de acuerdo a los datos obtenidos en el presente experimento, señalar que la sacarina adquirió mayor aversión en el grupo Exp/Nov en relación al grupo Exp/Nat. Además, se puede decir que las propiedades aversivas adquiridas por la sacarina en el grupo Exp/Nov, demuestra que los procesos asociativos participan en la adquisición de la manifestación del síndrome de abstinencia. Es decir, que el síndrome de abstinencia se manifiesta en ne-

por proporción cuando los sujetos son expuestos a las señales que en el pasado habían sido relacionadas con la administración de la droga.

De acuerdo a las teorías fisiológicas, los sujetos de los grupos que conformaron los grupos experimental / control al ser sometidos a una evaluación son considerados principalmente la exposición a un ambiente completamente novedoso al que habían sido expuestos recibiendo saccarina o agua destilada. Todos deberían haber mostrado una marcada y evidente preferencia hacia el consumo de saccarina por ser ésta una solución bastante preferida en condiciones normales cuando se les presenta simultáneamente con el agua destilada. Sin embargo, los datos obtenidos en el presente experimento, demuestran que el grupo experimental Exp/Nov muestra una débil preferencia por la solución preparada de saccarina a diferencia del grupo Exp/Nat, y de los grupos control Con/Nov y Con/Nat que mostraron una gran preferencia por la saccarina. (Ver figura 1 y 2).

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados anteriores los datos obtenidos son compatibles con la propuesta planteada por Siegel respecto a que las respuestas de abstinencia son respuestas compensatorias las cuales son elicitedas por medio de las relaciones que se establecen a partir de las asociaciones droga-estímulo asociado, por los cual se presume de acuerdo a los datos obtenidos en el presente estudio, que la presencia de señales ambientales condicionadas a la administración del fármaco regulan parte de los efectos sistémicos del mismo.

De esta manera, el síndrome de abstinencia indicado por el grado de aversión es una respuesta compensatoria que ocurre de pendiente de la presencia de las señales ambientales por lo cual se puede decir que las respuestas de abstinencia son respuestas condicionada, compensatorias elicitedas por la asociación de las señales ambientales presentes y los efectos propios del fármaco y no solo a los mecanismos puramente fisiológicos como tradicionalmente había sido concebido.

Siegel sugiere que las respuestas compensatorias medido especialmente la tolerancia farmacológica así como algunos de los efectos que se presentan en el organismo cuando el fármaco es re-

birado. Aunque equiparadamente por la tolerancia farmacológica depende en gran medida de las asociaciones condicionales.

El último señalamiento coincide con la observación hecha por Goldstein, Aronow y Kalman en el sentido de que existe una gran correlación entre tolerancia y dependencia física.

Los planteamientos señalados posibilitan la explicación de cómo algunos mecanismos del condicionamiento intervienen en el proceso de la farmacodependencia. Sin embargo, esto de ninguna manera pretende establecer que las respuestas compensatorias condicionadas sean las únicas responsables del síndrome de abstinencia. No obstante, la importancia del rol del condicionamiento radica principalmente en las expectativas señaladas en cuanto a que las respuestas condicionadas compensatorias y la disposición al consumo de drogas están estrechamente relacionadas. Además los datos obtenidos empíricamente a través de los diferentes estudios realizados bajo el modelo del condicionamiento, muestran que las respuestas condicionadas compensatorias también median el síndrome de abstinencia (Hinson y Dragel, 1986).

Existe una considerable cantidad de datos indicando que para el caso de drogas como el alcohol y opiáceos, una manera de determinar si la estimulación subyacente asociada con la administración

del fármaco es efectiva en la elicitation de la amplia gama de --
síntomas que se presentan a la retirada del fármaco es condicionada a los farmacodependientes información acerca de sus experiencias --
percibidas en los ambientes bajo los cuales habitualmente se --
administraban el fármaco.

Ludwin y Stern (1974) reportaron que el 54% de una muestra --
de 60 alcohólicos eligieron que sus deseos por la droga se in- --
crementaban en gran medida cuando acudían a los lugares en los --
cuales consumían o ingerían el alcohol en forma habitual.

Mathes, Slaghorn y Larsen (1979) encontraron que el 48 % --
de un grupo de 44 pacientes reportaron que eventos externos rela- --
cionados con el consumo de alcohol elicitan en gran medida el de- --
seño inmenso por la ingestión del alcohol.

En base a estos datos se puede concluir que " el deseo fer- --
viente por la ingestión del fármaco " es la manifestación de una --
respuesta condicionada a las señales ambientales, por lo cual no --
es comprendida desde el punto de vista del condicionamiento que --
el papel que juegan las señales ambientales en el surgimiento del --
síndrome de abstinencia debe considerarse como un factor determi- --
nante en el proceso de la farmacodependencia.

ANEXOS

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ESTIMULO INCONDICIONADO	RESPUESTA INCONDICIONADA	RESPUESTA CONDICIONADA	REFERENCIA
EPINEFRINA	TAQUICARDIA	BRADICARDIA	RUSSEN Y PINA (1962). SUBKOV Y SILOV (1937).
EPINEFRINA	HIPERGLICEMIA	HIPOGLICEMIA	RUSSEN Y PINA (1962).
GLUCOSA	HIPERGLICEMIA	HIPOGLICEMIA	MITYUSHOV (1953); DEU-- TSCH (1974); LEMANGEN (1975).
INSULINA	HIPOGLICEMIA	HIPERGLICEMIA	SIEGEL (1972a, 1975a).
NICOTINA	HIPERGLICEMIA	HIPOGLICEMIA	LUNDBERG Y THYSELIOUS - LUNDBERG (1931).
ATROPINA	ANTISIOLISIS	HIPERSALIVACION	KOHOL, SLETIZER Y BRO-- WN (1966); LANG, BROHN GERSHON Y KOHOL (1966) LANG, RUSH Y PEARSON - (1969); MULINOS Y LIEB SON (1929); WIRLER --- (1948).
MORFINA	HIPERTERMIA	HIPOTERMIA	SIEGEL (1979).

TABLA # 1.- ESTA TABLA MUESTRA ALGUNAS DE LAS RESPUESTAS CONDICIONADAS
FARMACOLOGICAS REPORTADAS EN DIVERSOS ESTUDIOS.

TARLA # 2.

FASES A LAS QUE SE SOMETIERON A LOS SUJETOS.

		FASE I	FASE II	FASE III
GRUPO	DIAS	DESARROLLO DE TOLEHANCIA	CONDICIONAMIENTO DEL SINDROME DE ABSTINENCIA	PRUEBA
EXP.	1	NOV.- AGUA-FENOBARBITAL	NAT.- SACARINA-SALINA	AGUA-SACARINA
	2	NAT.- AGUA-SALINA	NOV.- SACARINA-SALINA	AGUA-SACARINA
CON.	1	NOV.-AGUA-SALINA	NAT.- SACARINA-SALINA	AGUA-SACARINA
	2	NAT.-AGUA-SALINA	NOV.- SACARINA-SALINA	AGUA-SACARINA
		17 ADMINISTRACIONES	3 DIAS CONSECUTIVOS	1 DIA

consumo medio

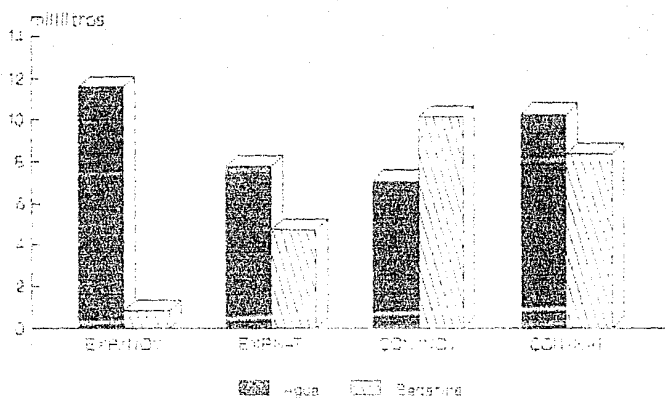


Figura # 1. Esta grafica representa el consumo medio de Agua-Betanina de los 4 grupos durante la fase de evaluacion

consumo medio

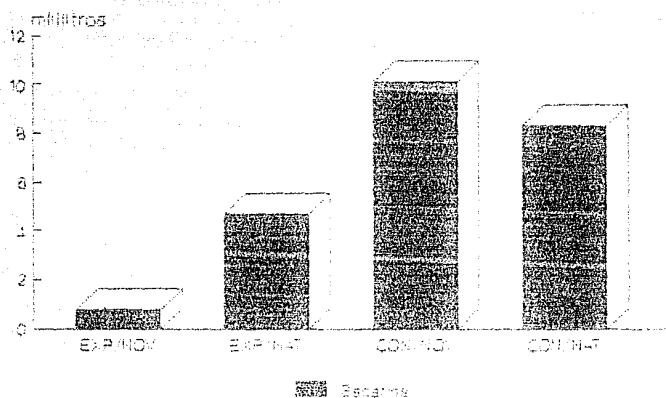


Figura = 2. Esta grafica representa el consumo medio de Sacarina de los 4 grupos durante la fase de prueba

VIII. REFERENCIAS

- Adams, W. J., van, S. Y., Woods, L., y Mitchell, C. L. (1969). Drug-tact interaction as a factor in the development of tolerance to the analgesic effect of morphine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 168:251 - 277.
- Sigelow, S., Schirer, H., y Liebson, T. (1963). Estudios experimentales conductuales sobre las influencias en la autoadministración de drogas. Investigaciones II y Coll. Rojas y Sanguana Ed. Trillas México.
- Boren, J. J. (1966). The study of drugs with operant techniques. En: Warren K. Honig (Ed). Operant Behavior: Areas of Research and Applications New York: Meredith Corporation.
- Campillo, C., Medina, H., y Castro, E. (1977). La epidemiología del uso de las drogas en México. Reportes especiales. CESAM. - 1977.
- Cochin, J. (1972). Some aspects of tolerance to the narcotic analgesics. En J. M. Singh, L. H. Miller y S. H. Lai (Eds.), - Drug addiction: Vol. I. Experimental Pharmacology, 365 - 375.

Collier, H. O. (1966-7). Tolerance, physical dependence and withdrawal: A theory of the genesis of tolerance and physical dependence through drug-induced changes in the number of receptors. In N. J. Harper y A. S. Grimson (Eds.) Indigenous in drug Use. Arch. 171 - 188.

Cornfield-Sumner, P. R. y Stolerman, I. P. (1978). Behavioral tolerance. En: I. E. Bloomer y D. J. Singer (Ed.) Contemporary research in Behavioral Pharmacology. New York: Plenum Press, p.p.391-448.

Dews, P. G., " The behavioral context of addiction ". En Bevier Symposium IV. Psychic Dependence, Springer-Verlag, New York, 1973, - 36 - 46.

Pupont, L. R. (1977). Exitos y fracasos de los Estados Unidos en sus experiencias con farmacodependencia. En V Reunión Nacional de la Asociación Psiquiátrica Mexicana Guanajuato, México.

Ferguson, R. H., Adams, W. L., y Mitchell, S. L. (1966). Studies of tolerance development to morphine analgesia in rats

Tested on the hot plate. European Journal of Pharmacology 3, 1968, 201-202.

Fernandez, R., Sawyer, S. J. & Wise, H. (1977). The development of tolerance to morphine in the rat. Psychopharmacology, 51, 197-201.

Garcia, J., & Koelling, R. A. Relation of cue to consequence in avoidance learning. Psychonomic Science, 1966, 2, 123-124.

Goldstein, A., Aronow, L., & Kalman, S. M. (1974). Principles of drug actions: The basis of Pharmacology 4th Ed., New York: Wiley.

Goldstein, I. B., & Goldstein, M. (1968). Enzyme expansion theory of drug tolerance and physical dependence. In A. Hiller (Ed.), The addictive states, 265 - 267.

Hinson, R. E., & Siegel, S. (1969). The contribution of Pavlovian conditioning to ethanol tolerance and dependence. In H. Richter & S. D. Crabbe. Clinical tolerance and dependence. Amsterdam.

Kalant, H., LaPlante, W. E., y Gibbins, S. J. (1971). Tolerance to and dependence on some neuroleptic psychotropic drugs. Pharmacology Review, 23, 115 - 121.

Kayan, E., Woods, L. W., y Mitchell, R. L. (1969). Experience as a factor in the development of tolerance to the analgesic effect of morphine. European Journal of Pharmacology, 2, 339 - 349.

Kosterlitz, H. W. y Hughes, J. (1975). Some thoughts on the significance of enkephalin: the endogenous ligand. Life Sciences 17, 91 - 96.

Ludwig, A. M., y Stark, L. M. Alcohol craving: Subjective and motivational aspects. Quarterly Journal of Studies on Alcohol, 1974, 25, 899 - 905.

Majchrowicz, S., y Hunt, W. A. (1975). Temporal relationship of the induction of tolerance and physical dependence after continuous intoxication with maximum tolerable doses of ethanol in rats. Psychopharmacology, 30, 107 - 115.

Methew, R. J., Eisenberg, J. L., y Larsen, M. Craving for alcohol
in sober alcoholics. American Journal of Psychiatry, 1979, 136,
683 - 688.

Pavlov, I. (1927). Conditioned reflexes. Oxford: University
Press.

Ritzman, R. F., y Isakoff, E. (1976). Body temperature in
man: A quantitative measure of alcohol tolerance and physical
dependence. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeu-
tics, 197, 153 - 170.

Schuckit, A. M. (1979). The CNS depressants. En: Schuckit (Ed).
Drug and alcohol abuse: Clinical guide to diagnosis and
treatment. New York: Medical Book.

Siegel, S. (1972). Conditioning of insulin induced glycemia.
Journal of comparative and Physiological Psychology, 72, 233
241.

Siegel, S. (1975a). Conditioning insulin effects. Journal of

Operant and Physiological Psychology, 12 (1), 189-199.

Siegel, S. (1975a). Evidence from rats that tolerance to morphine is a learned response. *Journal of Operant and Physiological Psychology*, 12, 189-199.

Siegel, S. (1975b). Morphine Analgesic Tolerance: Its situation specificity supports a Pavlovian Conditioning model. *Science*, 193, 323-325.

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

Siegel, S. (1979). The role of conditioning in drug tolerance and addiction. En: *Behav. (Ed.) Psychopathology in Animals: Basic and Clinical Implications*.

Touze, J. M. Evaluación Clínica y Farmacoterapia del alcoholismo. En: *Aspectos epidemiológicos y clínicos-psiquiátricos del alcoholismo*, 1986, 31-50.

Goza, Nestor, Trull y Cárdenas. (1985). Alcoholismo y Sexualidad. Una perspectiva mexicana de países hispanos. In: 1985.

Solomon, R. L. (1977). An opponent-process theory of acquired motivation: The affective dynamics of addiction. In J. D. Maser y M. P. Seligman (Eds.), *Emocionalidad y Experimentos* (pp. 66-103).

Tiffany, S. T., y Baker, T. D. (1981). Morphine tolerance in rats: Convergence with a pavlovian paradigm. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 25, (5), 747-760.

Zellner, D., Pecunay, R., y Riley, A. (1984). Opiate Withdrawal: The result of conditioning or physiological mechanics? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 20, 175-180.