

114



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA

CONTROL PAVLOVIANO EN EL DESARROLLO DE
TOLERANCIA CRUZADA ENTRE NICOTINA Y
ALCOHOL EN HUMANOS.

REPORTE DE INVESTIGACION
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A :
HORTENCIA LOPEZ CRUZ

DIRECTOR DE TESIS: DOCTOR FLORENCIO MIRANDA HERRERA.



IZTACALA

LOS REYES IZTACALA, MEXICO.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A YURI IAN Y JOANNA METZERI: Que constituyen el eje que mueve mi vida.

A MIS PADRES Y HERMANO: Por su comprensión, su amor, su paciencia y sobre todo por su apoyo en todos los proyectos de mi vida.

A JUAN MANUEL: Por su ayuda y por la aportación de sus conocimientos en el uso de la computadora.

AL DOCTOR FLORENCIO MIRANDA HERRERA Y ASESORES: Por proporcionarme los medios y por brindarme sus conocimientos y experiencia para culminar este trabajo, con toda mi admiración y mi respeto.

A CESAR Y A LULU: Por brindarme su apoyo para concluir este trabajo.

A LUIS GONZALEZ: Quien siempre me alentó a finalizar este proyecto que estaba truncado.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE TRABAJO: Que siempre tuvieron palabras de aliento y apoyo para la realización de este trabajo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Este estudio pretendió extender la evidencia de que el desarrollo de la tolerancia, tanto en animales como en humanos, se debe a factores de condicionamiento, para lo cual se diseñó un procedimiento orientado a evaluar la tolerancia cruzada a los efectos sobre la tasa cardiaca de la nicotina del tabaco y el alcohol en humanos. Para llevar esto a cabo, se utilizaron 3 grupos de 10 sujetos humanos. El primer grupo (N-N), fumó cigarrillos de tabaco en los cinco ensayos (el primer ensayo se consideró como de línea base para todos los grupos y el quinto como ensayo de prueba), el segundo grupo fumó durante cuatro ensayos y en el quinto ensayo los cigarrillos se sustituyeron por alcohol, para el tercer grupo el procedimiento fue idéntico con excepción del quinto ensayo que se realizó en un ambiente diferente al experimental. Los resultados mostraron un claro desarrollo de tolerancia para el grupo N-N, un desarrollo de tolerancia cruzada para el grupo N-Ai y en el grupo N-Ad no se presentó este fenómeno.

A pesar de que estos hallazgos fortalecen lo reportado en diversos estudios anteriores es necesario realizar más investigaciones al respecto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION.....	1
CAPITULO 1: DATOS ESTADISTICOS Y CONCEPTOS BASICOS.....	5
CAPITULO 2: TOLERANCIA.....	18
2.1 DEFINICION.....	18
2.2 IMPORTANICA DEL ESTUDIO DE LA TOLERANCIA.....	20
2.3 ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA TOLERANCIA.....	21
CAPITULO 3: CONDICIONAMIENTO CLASICO.....	23
3.1 PARAMETROS UTILIZADOS EN CONDICIONAMIENTO CLASICO	24
3.2 RELACIONES ENTRE EL ESTIMULO CONDICIONADO Y EL ESTI- MULO INCONDICIONADO.....	25
3.3 MODELO DE CONDICIONAMIENTO DE LA TOLERANCIA.....	27
3.3.1 ESTUDIOS E INVESTIGACIONES PREVIAS.....	27
3.3.2 EVIDENCIA DEL MODELO DE CONDICIONAMIENTO.....	30
METODOLOGIA.....	41
RESULTADOS.....	44
DISCUSION.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	51

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, en todas las sociedades se han consumido sustancias que alteran el estado de ánimo, el pensamiento y los sentimientos, así pues, el uso no médico de las drogas y el problema de su abuso son tan antiguos como la civilización misma.

Diversas organizaciones han definido y redefinido el abuso y la adicción a las drogas, sin embargo, las definiciones de los síndromes conductuales globales de estos puntos son hasta cierto punto arbitrarios.

Una de las definiciones más aceptadas y completas es la que sugiere la Organización Mundial de la Salud sobre la fármacodependencia, término que trata de ser objetivo y no involucrar cuestiones estigmatizantes.

"La fármacodependencia se define como el estado psíquico y/o físico causado por la interacción entre un organismo vivo y un fármaco, éste estado, se caracteriza por modificaciones de comportamiento y por otras reacciones que comprenden siempre, un impulso irreprimible por tomar el fármaco en forma continua o periódica a fin de experimentar sus efectos psíquicos y a veces para evitar el malestar producido por la privación" (Belsasso y Frenk, on line).

Inherente al concepto de farmacodependencia existe otro, denominado droga o fármaco que se define como: "Toda sustancia que introducida en el organismo vivo puede modificar una o más de sus funciones" (Belsasso y Frenk , on line).

Las drogas pueden clasificarse de diversas maneras, ya que existen diversos criterios al respecto, su clasificación se puede basar en los efectos fisiológicos que tienen sobre el sistema nervioso; según la dependencia que producen o bien, atendiendo a criterios psicológicos o sociales, (esta última es un intento por reflejar la relación que establece el consumidor con la droga y con la sociedad en cuyo seno la consume).

A.- Según los efectos que producen las drogas se pueden agrupar de la siguiente manera:

- a) Alucinógenas: producen efectos de psicosis naturales como el LSD-25, mezcalina y la gran intoxicación por cannabis).
- b) Excitantes o estimulantes: disminuyen la sensación de fatiga, de sueño, de hambre, etc. y elevan el rendimiento: anfetaminas, cafeína y cocaína.
- c) Embriagantes: sensación de borrachera; alcohol, cola plástica, eter, cannabis.
- d) Narcotizantes o sedantes: Disminuyen el grado de conciencia y la angustia; relajantes, analgésicos tranquilizantes, opiáceos (heroína, metadona, dolantina, etc.), barbitúricos, bromuros, benzodiacepina, antihistamínicos.

B.- Según la dependencia que originan se clasifican en:

- a) Las que causan dependencia física: alcohol, barbitúricos, opiáceos, anfetaminas, cafeína, tabaco, entre otras.
- b) Las que causan dependencia psicológica: alcohol, barbitúricos, opiáceos, cocaína, anfetaminas, cafeína, tabaco, LSD, mezcalina y otros alucinógenos como cannabis e inhalables.

Cabe aclarar que existen drogas que pueden producir una u otra dependencia o bien ambas.

Desde una perspectiva psicológica, se distinguen dos grupos de consumidores: los que toman la droga como medio de obtener resultados en otros planos (artístico, relacional, etc.), y aquellos que la toman como un fin en sí mismo (caso en el cual se busca el placer o la evitación del dolor).

Así pues, el consumo de drogas representa un proceso que involucra tanto factores económicos y sociales como factores psicológicos y farmacológicos. Entre las sustancias adictivas de mayor uso se encuentran el alcohol y el tabaco. Los

organismos de salud más reconocidos aseguran que de acuerdo con estudios científicos bien realizados, el alcoholismo y el tabaquismo alcanzan actualmente cifras muy altas tanto en los países pobres como en los más desarrollados y no se les da la importancia debida ya que se consideran entre las drogas legalmente permitidas.

México, al igual que las demás naciones latinoamericanas, no escapa a esta situación, las investigaciones del sector público de nuestro país los señalan como un gran problema de salud pública por sus efectos negativos en los individuos y en la sociedad.

El empleo del alcohol etílico se remonta al principio de la historia escrita, se considera depresor del sistema nervioso, porque aunque al inicio de su ingestión se presenta como una experiencia placentera en realidad produce sedación y sueño, transforma la memoria reciente y en dosis altas produce lagunas mentales.

Los grandes consumidores de alcohol no solo adquieren tolerancia sino que de manera inevitable generan un estado de dependencia física y también produce tolerancia cruzada a otros sedantes (O'brien, 1996).

Por otro lado, en la adicción a la nicotina del tabaco inciden múltiples variables, la propia nicotina produce refuerzo, se absorbe con facilidad por la piel, las mucosas y los pulmones y tiene efectos estimulantes y depresivos, hay pruebas de tolerancia a los efectos subjetivos de la nicotina ya que los fumadores informan de manera característica que el primer cigarro después de una noche de abstinencia les produce la "mejor sensación". El consumo de tabaco también provoca muchísimas muertes, ya que está asociado como causa principal en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer como el de pulmón, garganta y boca.

Así pues, el problema de alcoholismo y tabaquismo en México alcanza grandes dimensiones ya que se reconoce que probablemente siete millones de mexicanos

tienen problemas con su manera de beber lo cual provoca complicaciones, ya sea con su familia, en el trabajo o con los amigos. Además, de que un gran número de accidentes como caídas o atropellamientos son causados por el alcohol. Habría que considerar también que este problema tiene una repercusión en la economía del país ya que se pierden cientos de millones de pesos por el ausentismo en el trabajo, los gastos médicos y los accidentes.

En el siguiente capítulo se presentan los datos más recientes sobre el consumo de drogas en nuestro país y un comparativo internacional sobre el uso de las mismas.

CAPITULO 1

DATOS ESTADISTICOS Y CONCEPTOS BASICOS

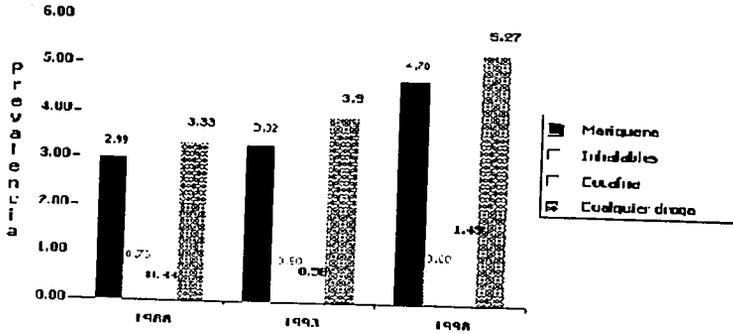
Las gráficas y los cuadros que a continuación se presentan fueron extraídos de la Encuesta Nacional de Adicciones de la Secretaría de Salubridad y Asistencia en 1998 y 1999 y permiten apreciar la importancia del estudio de la farmacodependencia y los fenómenos que involucra. Estas estadísticas consideraron parámetros como: la magnitud de la población que alguna vez ha consumido alguna droga, género de la población, edad de los consumidores, edad de inicio, tipo de droga de mayor consumo, región del país, tipo de droga que ahí se consume, etc.

La gráfica 1 muestra la tendencia del consumo de drogas ilícitas alguna vez en la vida considerando a la población urbana en un rango de edad de los 12 a los 65 años, en esta gráfica se puede apreciar que la marihuana es de las drogas que tiene mayor tendencia en su uso entre la población considerada, así mismo, se puede observar que existe un alto índice de individuos que ha probado cualquier tipo de droga al menos una vez en su vida.

GRAFICA 1

Tendencias del consumo de drogas ilícitas alguna vez en la vida.

Población urbana de 12 a 65 años de edad



Fuente: Encuestas Nacionales de Adicciones, 1988, 1993, 1998.
IMP, DGE, CONADIC / SSA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El siguiente cuadro (cuadro 1) muestra el consumo por tipo de droga alguna vez, ultimo año y último mes y al igual que en la gráfica anterior se muestra como la marihuana ocupa el primer lugar en las drogas con más frecuencia de uso

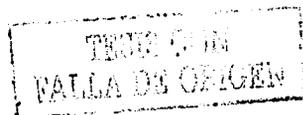
CUADRO 1

Consumo por tipo de droga alguna vez, último año y último mes.

Población urbana de 12 a 65 años de edad

Tipo de droga	Alguna vez	Ultimo año	Último mes
	%	%	%
Mariguana	4.70	1.03	0.70
Cocaína	1.45	0.45	0.21
Inhalables	0.80	0.15	0.09
Alucinógenos	0.36	0.03	—
Heroína	0.09	0.02	—
Cualquier droga ilegal	5.27	1.23	0.83

Fuente: Encuesta Nacional de Adicciones, SSA, 1998.

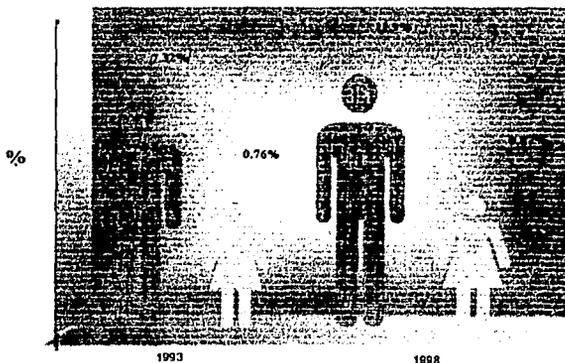


La gráfica 2 muestra las tendencias del consumo de drogas ilegales alguna vez en la vida por sexo, en el año de 1993 y en el año 1998, en ella se puede observar como el porcentaje de uso de drogas es mayor en individuos de sexo masculino que en individuos de sexo femenino y aunque en este último grupo el consumo se ha incrementado en el año 1998, aún se encuentra por debajo del porcentaje de uso por parte de individuos de sexo masculino.

GRAFICA 2

Tendencias del consumo de drogas ilegales *alguna vez en la vida*, por sexo.

Población Urbana de 12 a 65 años, 1993-1998



SEXO

Fuente: Encuestas Nacionales de Adicciones, 1993 y 1998. IMP, DGE, CONADIC / SSA.

En el cuadro 2 se presentan los datos sobre las tendencias de consumo alguna vez en la vida de drogas ilícitas por regiones en los años 1988, 1993 y 1998, este cuadro muestra que la región más afectada por el consumo de drogas es la región norte, siendo la menos afectada la región sur.

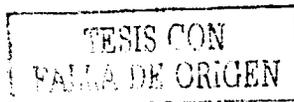
CUADRO 2

Tendencias del consumo alguna vez en la vida de drogas ilícitas, por regiones 1988, 1993, 1998.

Población urbana de 12 a 65 años.

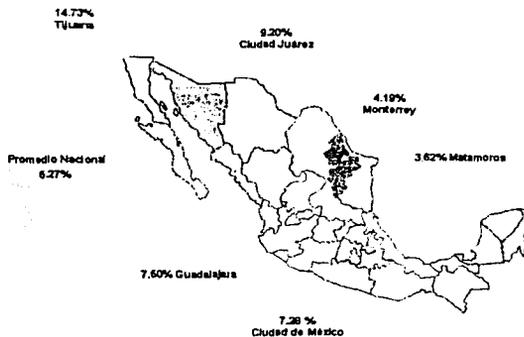
	1988	1993	1998
	%	%	%
Nacional	3.33	3.90	5.27
Región norte	3.70	4.92	6.00
Región centro	3.58	3.71	5.97
Región sur	2.50	2.29	2.69

Fuente: Encuestas Nacionales de Adicciones 1988,1993,1998. IMP, DGE, CONADIC/SSA.



El siguiente mapa muestra las variaciones de consumo de drogas ilícitas alguna vez en la vida por ciudades en la República Mexicana, aquí, se confirma que es en el norte del país donde el consumo de drogas es más frecuente.

Encuesta Nacional de Adicciones 1998, Variaciones del consumo de drogas ilícitas alguna vez en la vida por ciudades



Fuente: Encuesta Nacional de Adicciones. DGE, IMP, CONADIC/SSA, 1998.

Los cuadros 3 y 4 muestran el uso de drogas entre menores trabajadores que viven con sus familias o no viven con su familia. En el cuadro 3 se puede apreciar que la tendencia al uso de cualquier tipo de droga es mayor en aquellos menores que no viven con su familia, sean hombres o mujeres.

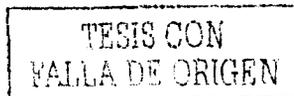
CUADRO 3

Menores trabajadores

Uso de drogas entre menores que viven con o sin sus familias

Viven con su familia		SI	NO			SI	NO
Intoxicantes	H	2.4%	19.0%	M	0.7%	5.5%	
Marihuana	O	2.8%	19.5%	U	0.8%	8.0%	
Cocaína	M	0.9%	2.6%	J	0.2%	3.0%	
Alcohol	B	0.9%	4.6%	E	0.3%	2.7%	
Combinación drogas	R	5.6%	22.0%	R	1.0%	12.5%	
	E			E			
	S			S			

Fuente: Estudio de niñas, niños y adolescentes trabajadores en 100 ciudades, DIF/IMP, 1998



CUADRO 4

Uso de drogas entre menores que viven con o sin sus familias *

	Viven con su familia	No viven con su familia
¿Se ofrecen drogas en donde trabajas?	25%	49%
¿Te han ofrecido?	17%	45%
¿Las has usado?	4.5%	28%

Fuente: Estudio de niñas, niños y adolescentes trabajadores en 100 ciudades, DIF/IMP, 1998

A partir de estos datos se puede concluir que uno de los factores más importantes de protección para el uso de drogas en esta población es que el menor viva con su familia; los que están en esta situación trabajan en sitios donde la droga es menos disponible y tienden a rechazar más su uso. Así, mientras un 4.5% de los que viven con su familia afirmaron haber usado drogas, entre los que ya no viven con ella las han usado un 28%.

El cuadro no. 5 muestra la prevalencia de consumo de cualquier droga ilegal alguna vez en la vida en jóvenes de 12 a 18 años considerando si asisten o no a la escuela. Estos resultados y los de diferentes estudios muestran que asistir a la escuela es un factor protector del inicio del consumo de drogas.

CUADRO 5

Estudiantes

Prevalencia de consumo de cualquier droga ilegal *alguna vez en la vida* en jóvenes de 12 a 17 años*

	Estudiantes	No estudiantes
	%	%
Distrito Federal	1.5	3.8
Nacional	1.3	4.2

Fuente: Encuesta Nacional de Adicciones, SSA, 1998

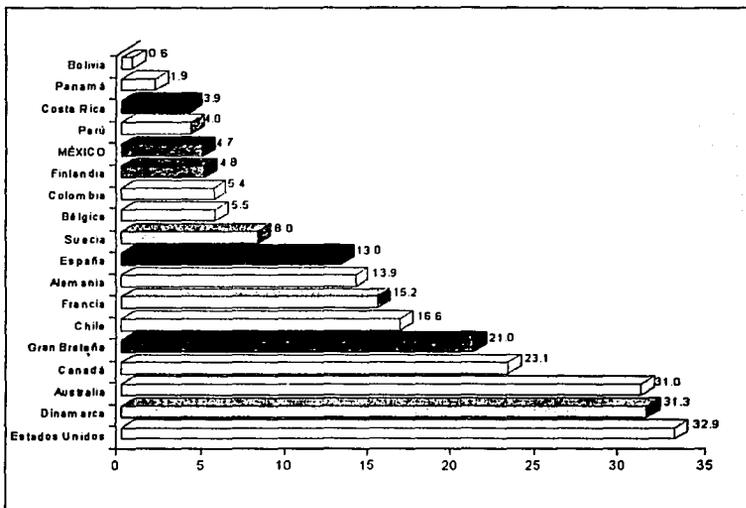
• En la tercera Encuesta Nacional de Adicciones (ENA 1998), se observó que el índice de consumo de drogas entre los menores de 12 a 17 años que por alguna razón habían abandonado la escuela, es más de tres veces superior que el de quienes continúan estudiando.

Por último, las gráficas 3 y 4 muestran dos comparativos internacionales del uso de la marihuana y la cocaína en la población general de ciertos países, coincidiendo que el uso de ambas drogas se presenta con mayor frecuencia en Estados Unidos. Se puede apreciar también que México ocupa el lugar número 14 en el uso de marihuana, y el lugar número 10 en el uso de cocaína.



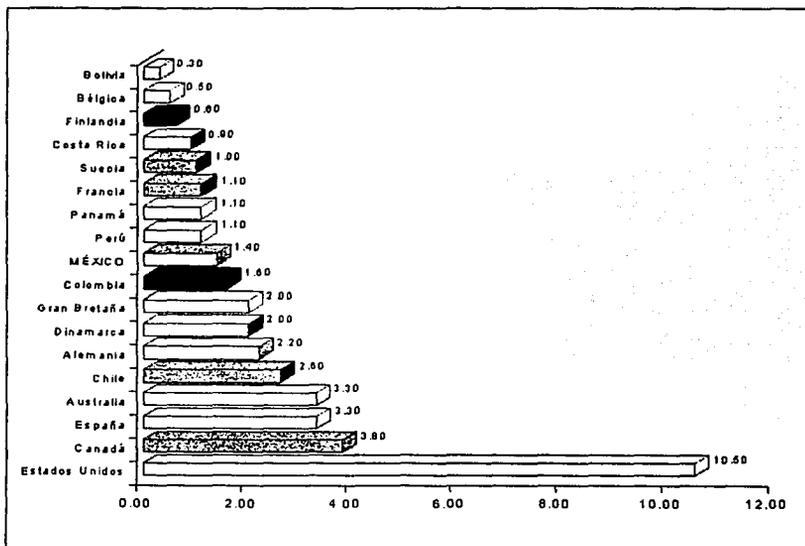
Cuadros comparativos a nivel internacional

Comparativo internacional Prevalencia alguna vez en la vida del uso de marihuana en población general.



Fuente: El Consumo de Drogas en México: Diagnóstico, Tendencias y Acciones, CONADIC / SSA, 1999.

Comparativo internacional prevalencia alguna vez en la vida del uso de cocaína en población general.



Fuente: El Consumo de Drogas en México: Diagnóstico, Tendencias y Acciones, CONADIC / SSA, 1999.

De las cifras que muestran las gráficas y cuadros presentados anteriormente se desprende la importancia del estudio de las dimensiones que involucra el fenómeno de la fármacodependencia para poder abordar la problemática. Sin embargo, merece la pena señalar que independientemente de las dimensiones sociales y psicológicas respecto a las drogas, se producen diversos fenómenos farmacológicos importantes, tales como los cambios en las formas en que el cuerpo reacciona a una sustancia que se consume de manera repetida y que de cierta manera influyen en el consumo de las mismas.

La observación de estos fenómenos al igual que la ingestión de sustancias tóxicas es muy antigua, desde que se conoce que bebedores regulares de alcohol manifestaban efectos cada vez menores hacia el alcohol con la exposición repetida hasta las observaciones en la clínica del mismo cuadro con los barbitúricos, hipnóticos, tranquilizantes y otros.

Así, en el estudio de la farmacodependencia se han estudiado tres fenómenos:

- Dependencia
- Síndrome de abstinencia
- Tolerancia

DEPENDENCIA.

Existen dos tipos de dependencia a las drogas:

- a) La dependencia física que se define como un estado de adaptación biológica del organismo y que se manifiesta por la aparición de trastornos fisiológicos más o menos intensos cuando se suspende bruscamente su administración.
- b) Y la dependencia psíquica definida como la condición en la que una droga produce sentimientos de satisfacción y un impulso emocional que requiere su administración periódica o continua para producir placer o evitar malestar. Dicho malestar es conocido como el síndrome de abstinencia.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA.

El síndrome de abstinencia se define como el conjunto de síntomas que se presenta con ocasión de la suspensión o reducción de la ingestión, por lo común brusca, de alguna sustancia de efectos toxicómanos, en ocasiones, su presentación, tiene como causa desencadenante la ingestión adicional de otra sustancia antagonista específica de la originaria.

Winter (1993) señala, que la única prueba real de dependencia física es la aparición del síndrome de supresión (síndrome de abstinencia) cuando la droga deja de administrarse. Los síntomas de abstinencia tienen por lo menos dos orígenes: 1) retiro de la sustancia de dependencia, 2) hiperexcitación del sistema nervioso central a causa de readaptación a la falta de la sustancia. Cabe mencionar que cada categoría de sustancias conlleva síntomas característicos, así, el síndrome de abstinencia se manifiesta por la aparición de náuseas, diarrea, dolor, etc. variando según el tóxico consumido.

La tolerancia a los fármacos en general se correlaciona con la dependencia física y comúnmente se supone que el desarrollo de la tolerancia es un prerrequisito necesario para el desarrollo de la dependencia física, sin embargo, no es necesario que la dependencia física acompañe a la tolerancia.

Dado que el punto de interés para el presente trabajo es el desarrollo de la tolerancia y las implicaciones que tiene en la farmacodependencia, su definición y estudio se realizarán en el siguiente capítulo.

CAPITULO 2

TOLERANCIA

2.1 DEFINICION

O'brien (1996) define a la tolerancia como la reacción más frecuente al consumo repetitivo de la misma sustancia que se manifiesta como una reducción en la reacción a aquella después de administraciones repetidas, por lo que se requiere una dosis más alta para obtener el efecto logrado con una dosis más baja. Señala también que se genera tolerancia a ciertos efectos con mayor rapidez que a otros del mismo fármaco.

Por su parte, Goldstein, Aronow y Kalman (1974) definen a la tolerancia como un estado de disminución de la respuesta a los efectos de un fármaco debido a la exposición previa al o a los fármacos relacionados.

Una definición más precisa y objetiva de la tolerancia señala que es un cambio paralelo hacia la derecha de la curva semilogarítmica dosis-respuesta (Kalant, Le Blanc, y Gibbins 1971; Fernández, Kluwe y Coper 1977)

Concluyendo, podemos señalar que la tolerancia farmacológica se refiere a la disminución de los efectos de una droga después de su administración crónica. Así, si se desean obtener los efectos iniciales de la droga se debe administrar una dosis mayor.

Otro fenómeno relacionado con el anterior sucede cuando el uso repetido de sustancias de una categoría determinada confiere tolerancia no solo a la sustancia que se está usando sino también a otras de la misma categoría estructural o mecánica (O'brien, 1966).

Complementando esta información Winter (1993) señala que si bien es cierto que un grupo de fármacos que actúan en un receptor común puede exhibir tolerancia cruzada, no es seguro suponer que todos los fármacos con tolerancia cruzada entre sí, actúan en un receptor común.

Entre los estudios realizados para sustentar el procedimiento de tolerancia cruzada tenemos el reportado por Marks y Collins (1984) quienes señalan que parece razonable sugerir que el tratamiento crónico con drogas de una clase puede afectar la respuesta de un organismo a drogas de otra clase, ellos realizaron estudios de tolerancia cruzada utilizando nicotina y oxotremorina, concluyendo que ambos agentes colinérgicos desarrollaron tolerancia y que ratas tratadas con oxotremorina presentaron tolerancia a algunos efectos de la nicotina. Por su parte, Khanna, Kalant, Shah y Chau (1990) reportan que la administración crónica de etanol que produce una tolerancia marcada a los efectos de hipotermia, ataxia y disminución de los reflejos produce solo un grado mínimo de tolerancia cruzada de esos efectos con el fenobarbital, sin embargo, con el barbital la tolerancia cruzada se observó después de un régimen de tratamiento crónico con etanol. Estos autores señalan que estos hallazgos confirman sus observaciones de la especificidad del sitio y el mecanismo de acción de drogas de efectos sedativos e hipnóticos que difieren en la solubilidad de lípidos.

Es importante señalar que el estudio de este fenómeno se ve limitado por varios aspectos como:

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

Por lo que el método de cuantificación de la tolerancia depende del efecto de interés y del tipo de droga. Kalant, Le Blanc y Gibbin (1971), sugieren que un buen método es aquel que produce medidas:

- a) Que sean sensibles a pequeños incrementos en las dosis.
- b) Que sean reproducibles y estables.
- c) Que permitan la identificación y análisis de los componentes de la respuesta afectada por la droga.
- d) Que sea una variable continua más que una cerrada.

2.2 IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LA TOLERANCIA

La importancia del estudio del desarrollo de la tolerancia a lo largo de la historia se ha basado en razones como:

- a) El uso de algunas drogas en pacientes psiquiátricos implican tratamientos prolongados, y estas drogas pueden desarrollar tolerancia muy rápidamente y complicar el tratamiento.
- b) La relación que tiene con la fármaco-dependencia, ya que los usuarios de drogas llegan a depender físicamente de las drogas porque los efectos iniciales de la sustancia de abuso disminuyen con el uso repetido, así, si el usuario desea obtener el efecto inicial de la droga, tiene que incrementar la dosis de la sustancia consumida. El problema tiene una complicación adicional para los usuarios de las drogas ya que la disminución de sus efectos en una dosis fija puede conducir a los inicios de los síntomas de retirada.
- c) El estudio de las condiciones y de los mecanismos de la tolerancia puede proporcionar información acerca de las formas en las cuales un organismo se adapta a las perturbaciones por las administraciones repetidas de una droga.

2.3 ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA TOLERANCIA

En un inicio el fenómeno de la tolerancia fue estudiado principalmente por las disciplinas biomédicas, principalmente por la farmacología. Dichas disciplinas han interpretado la tolerancia en términos de los cambios fisiológicos que ocurren en el organismo como resultado de la administración crónica de una droga. Desde esta perspectiva, los farmacólogos han identificado al menos dos tipos de tolerancia:

a) Farmacocinética o disposicional, en donde las concentraciones de la droga en los órganos blanco disminuyen progresivamente debido a una disminución de la absorción de la droga, o un incremento en su tasa de excreción, o un incremento en la inactivación del principio activo de la droga.

b) Farmacodinámica o funcional, en donde las concentraciones de la droga en los órganos blanco son iguales en animales tolerantes y no tolerantes. La disminución de los efectos de la droga bajo estas circunstancias puede ser debido a mecanismos de adaptación inducidos por la droga.

Sin embargo, al comienzo de los años 60s comenzaron a publicarse algunos estudios que indicaban 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 mostraron que niveles máximos de tolerancia solo se obtenían si el desarrollo y la prueba de la tolerancia eran conducidos en el mismo medio ambiente.

Epstein, Caggiula, Perkins, Mc Kensie y Smith (1990) refieren que investigaciones recientes con animales han demostrado que la tolerancia puede ser modificada por el aprendizaje, ya que ellos observaron que la tolerancia manifestada como elevación del umbral del dolor o como la supresión del consumo de alimentos es en parte aprendida y que puede ser eliminada u obstruida cuando las condiciones medioambientales que señalan la administración de la droga son cambiadas. Ellos

también, realizaron estudios para poder extender estos hallazgos en el desarrollo de la tolerancia en humanos.

Así, dado el interés clínico potencial del entendimiento de los mecanismos del desarrollo de la tolerancia se ha llegado a consolidar un área de investigación en la que convergen disciplinas biomédicas y psicológicas. Dentro de estas últimas se encuentran los estudios realizados por Shepard Siegel, quien confiere un papel central para los procesos asociativos pavlovianos.

Shepard Siegel, psicólogo canadiense, sugirió y probó experimentalmente que este efecto de la dependencia de la tolerancia al contexto ambiental era debido al condicionamiento pavloviano.

Para entender mejor el fenómeno de la tolerancia desde una perspectiva del condicionamiento pavloviano, en los siguientes capítulos se analizarán con detalle tanto los conceptos derivados del condicionamiento clásico como la interpretación pavloviana de la tolerancia farmacológica.

CAPITULO 3

CONDICIONAMIENTO CLASICO

El uso de los términos condicionamiento y reforzamiento en Estados Unidos procede de los experimentos realizados por Pavlov en Rusia a principios del siglo XX ya que de alguna manera sus conclusiones parecían contestar a la interrogante de cómo es posible que la conducta del hombre llegue a ser modificada por las formas en las que interactúa con su medio (Fester y Perrot, 1974).

El condicionamiento clásico es un proceso en el cual un estímulo neutral produce una respuesta condicionada que en un principio solo era producida por un estímulo incondicionado.

El ejemplo clásico de este paradigma es el condicionamiento salival (Pavlov, 1927) en el cual la ocurrencia de la comida funciona como estímulo incondicionado (EIC) que provoca en el organismo una respuesta incondicionada (RIC) que consiste en la salivación y que es precedida por la presentación de un tono que en este caso es el estímulo condicionado (EC) . El resultado del aprendizaje de esta relación modifica varios aspectos del comportamiento del organismo, dotando al tono de la capacidad de evocar la salivación pero ya como una respuesta condicionada (RC) en anticipación o ausencia de la comida.

Fester y Perrot (1974) señalan que el condicionamiento implica que cierta característica del ambiente externo controla ahora la conducta como resultado de la experiencia del organismo en ese ambiente.

El EC, originalmente es un estímulo neutro que puede suscitar reacciones manifiestas, tal como movimientos de orientación, atención, etc. Así, el EC puede ser cualquier estímulo al cual es sensitivo el organismo, pudiendo ser auditivos, visuales, táctiles, olfativos y gustativos.

El EIC es cualquier estímulo intenso o potente que tenga efectos predecibles sobre la conducta esto es, que provoquen en forma regular una respuesta de tipo reflejo sobre la que el sujeto no parece tener control (RIC). La presentación tanto del EC como del EIC es independiente de la conducta del organismo. Los cambios en la conducta ante la presentación del EC posterior a los apareamientos EC-EIC son lo que se ha llamado respuesta condicionada (RC).

Miranda y Arzate (1981) señalan que en el transcurso de las investigaciones de condicionamiento clásico se derivaron diferentes categorías de condicionamiento que difieren de una variedad de formas y que se pueden clasificar de forma general de acuerdo al significado motivacional del EIC. Entre estas categorías se pueden distinguir las siguientes.

- a) Condicionamiento apetitivo.
- b) Condicionamiento aversivo.
- c) Condicionamiento interoceptivo.
- d) Condicionamiento neutral.
- e) Automoldeamiento y aversión condicionada a sabores.

3.1 PARÁMETROS UTILIZADOS EN CONDICIONAMIENTO CLÁSICO.

En condicionamiento clásico el parámetro puede ser definido como una variable que afecta y determina la fuerza del condicionamiento y que corresponde a las manipulaciones del EC, EIC, ó de la relación temporal de ambos. Entre otros parámetros que se han estudiado están los siguientes:

INTERVALO EC-EIC.

El intervalo EC-EIC es el tiempo que transcurre desde la presentación del EC hasta la presentación del EIC, y define la relación de contigüidad entre el EC y el EIC. El intervalo óptimo EC-EIC varía de una especie a otra y de acuerdo con el tipo

de respuesta, de tal modo que con el incremento gradual de dicho intervalo va disminuyendo el condicionamiento por el debilitamiento de la contigüidad.

INTERVALO ENTRE ENSAYOS

El intervalo entre ensayos (E-E) es otra de las variables que se han estudiado en condicionamiento clásico y se refiere al tiempo que transcurre entre un ensayo y el siguiente.

INTENSIDAD DEL EIC

En numerosos estudios se ha comprobado que la fuerza del condicionamiento fue directamente relacionada a la intensidad del EIC, a mayor intensidad del EIC mayor fuerza del condicionamiento.

DURACIÓN DEL EIC

Este tipo de parámetro se refiere al tiempo que permanece presente el EIC, y también se relaciona con la fuerza del condicionamiento.

INTENSIDAD DEL EC

Al igual que en la intensidad del EIC parece ser que a mayor intensidad del EC se producen respuestas condicionadas más fuertes.

3.2 RELACIONES ENTRE EL ESTIMULO CONDICIONADO Y EL ESTIMULO INCONDICIONADO.

Una de las más importantes relaciones entre el EC y el EIC utilizados en el condicionamiento clásico es la contigüidad, definida por Pavlov (1927) como la relación entre dos eventos fisiológicos que se presentan sucesivamente en el tiempo.

Actualmente, se ha despojado de sus referentes neurológicos y el término se utiliza para designar los casos en que un estímulo condicionado apareado con algún EIC llega a producir una RC con la condición de que estas respuestas tengan un claro referente empírico, siendo la contigüidad de vital importancia para la producción de la respuesta condicionada.

La inhibición es otro de los procesos originados por cambios entre el EC y el EIC. Pavlov (1927) la concebía como aquel proceso donde el estímulo condicionado positivo en sí mismo, se hace bajo ciertas condiciones definidas, negativo o inhibidor.

Dichas condiciones son aquellas en las que se presenta un EC que es inicialmente excitador sin el EI, encontrándose que la latencia de las RC aumentaba y se reducía la cantidad de salivación condicionada. Este procedimiento es conocido como extinción experimental.

Así pues, la inhibición es considerada como un proceso por el cual un EC adquiere la capacidad de señalar la no ocurrencia del EI así la presencia del EC impide la ocurrencia de la respuesta condicionada.

Un procedimiento más que produce un estímulo inhibitorio es el condicionamiento discriminativo. Las discriminaciones pueden ser formadas variando los estímulos a través de una dimensión física.

La inhibición de demora temporal que consiste en que el estímulo condicionado presentado mucho antes del estímulo incondicionado permanece hasta que el estímulo incondicionado se presenta, es también un procedimiento de inhibición.

Otro procedimiento identificado como inhibición condicionada, en el cual un estímulo condicionado positivo fue seguido por el estímulo incondicionado a no ser que el estímulo condicionado positivo fuera precedido y superpuesto por otro estímulo condicionado negativo en cuyo caso el compuesto no fue reforzado, es definido como una tendencia a no producir una particular respuesta condicionada, sugiriendo que estímulo condicionado negativo ha llegado a ser inhibitorio.

Rescola (1967) señala que a pesar que la contigüidad entre el EC y el EIC es una condición para el establecimiento del condicionamiento, esta relación no es suficiente. Es necesario que exista también una correlación o dependencia entre el EC-EIC llamada contingencia.

La funcionalidad de la contingencia fue demostrada en situaciones de temor condicionado, en donde se estudió el efecto de entremezclar choques, entre apareamientos tono-choque, encontrándose que estos choques extra dejan intacta la contigüidad, pero ocurriendo frecuentemente hacen al EI inútil como proporcionador de información o predictor del estímulo incondicionado (Rescola, 1968). Parece ser que el sujeto evalúa relaciones entre eventos, o más específicamente tasas relativas de ocurrencia del EC del EI.

Resumiendo, el conocimiento de estos parámetros y su influencia en el condicionamiento es importante para entender su posible aplicación en el fenómeno de la tolerancia.

3.3 MODELO DE CONDICIONAMIENTO EN LA TOLERANCIA

3.3.1. Estudios e investigaciones previas.

El tipo de estrategia descrita anteriormente ha sido empleada para estudiar el papel de los procesos asociativos en la manifestación de respuestas fisiológicas inducidas por las drogas. El antecedente histórico de este análisis se remonta a Pavlov (1927) quien demostró que las drogas pueden ser EIC efectivos en el paradigma de condicionamiento pavloviano. De manera reciente, se ha demostrado que la administración repetida de una droga a menudo resulta en el condicionamiento de respuestas fisiológicas (Eikelboom y Stewart, 1982).

En esta línea de investigación Wolgin (1999) señala que el principio cardinal de la farmacología conductual es que los efectos de la droga están fuertemente

influenciados por el contexto en el cual la droga se administra. En la tolerancia o sensibilización a una droga el contexto usualmente se refiere al ambiente físico en el cual se administra la droga y se ha establecido claramente que los efectos de dichas drogas, varían dependiendo del contexto ya que se manifiestan en el ambiente en el que la droga se administra crónicamente pero no en un ambiente que no ha sido asociado con la droga. El autor concluye que dichos efectos pueden estar mediados por el aprendizaje asociativo con el contexto ambiental sirviendo como EC y la droga sirviendo como EIC.

Mitchell y sus colaboradores (Adams, Yeh, Woods y Mitchell, 1969; Kayan Woods y Mitchell, 1969) realizaron experimentos sobre el desarrollo de la tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina, demostrando que el ambiente donde se probaba la tolerancia tenía un efecto crítico ya que si la prueba se conducía en el mismo ambiente donde se desarrolló la tolerancia, esta última se observaba, sin embargo, si los ambientes de desarrollo y prueba de la tolerancia eran diferentes, la tolerancia no se observaba.

Woods y Shogren, (1972); Siegel (1975) y Woods (1976) reportan experimentos en los cuales los sujetos experimentales son sometidos a inyecciones periódicas de dosis farmacológicas de insulina (EIC) apareadas a un estímulo neutro (EC), el parámetro medido es el nivel de glucosa y se toma antes y durante algún intervalo predeterminado después de la inyección. Un grupo control es sometido al mismo tratamiento solo que en lugar de insulina se les inyecta un placebo, la RIC a la inyección de insulina es un decremento en el nivel de glucosa y la RC provocada por un placebo en presencia de las señales relacionadas con la administración de la droga en el grupo experimental algunas veces es hipoglucémica y otras veces hiperglucémica.

Otras drogas como el etanol y la morfina provocan cambios en la temperatura corporal, cambios que también pueden ser condicionados a las señales ambientales

presentes en el momento de la administración de la droga (Crowell, Hinson y Siegel, 1981; Mansfield y Cunningham, 1980).

A partir de los datos anteriores Siegel propone que la tolerancia resulta del aprendizaje de una asociación entre los efectos de las drogas y aquellos estímulos ambientales que estuvieron presentes durante la administración crónica de la droga.

Para probar su suposición Siegel (1975), en un experimento, empleó tres grupos de ratas que recibieron la misma dosis de morfina en cuatro sesiones con un intervalo de 48 horas, durante la cuarta sesión evaluó la sensibilidad al dolor después de la inyección de la droga colocando a los sujetos en una superficie caliente midiendo la latencia a la primera lamida a una de sus patas, los grupos difirieron con respecto a las señales ambientales asociadas con la administración de la morfina en las primeras tres sesiones. El primer grupo (M-PC), estuvo las cuatro sesiones en una caja experimental (diferente a su caja habitación) donde se les puso después de la inyección de morfina, media hora después se colocaban en un recipiente caliente y se les evaluaba la latencia al efecto analgésico de la droga, el segundo grupo (M-PF) estuvo expuesto al mismo tratamiento solo que en las sesiones 1, 2 y 3 no se les colocó en la superficie caliente, en el tercer grupo (M-CAJA) la morfina fue administrada en la caja-hogar en las sesiones 1, 2 y 3 y en la cuarta sesión la morfina se administró en la caja donde estaba el recipiente caliente, en el cuarto grupo el tratamiento fue similar al del primer grupo solo que en lugar de administrar morfina se le administró una solución salina. Los resultados evidenciaron repuestas de latencia cada vez mas cortas para el 1er. Y 2º. Grupo pero lo más relevante fue que el grupo M-CAJA no mostró respuestas de tolerancia a pesar de tener la misma historia farmacológica de los dos primeros grupos. Es importante señalar también que en una quinta sesión el autor administró salina en lugar de morfina encontrando que las ratas del primer grupo exhibieron una respuesta hiperalgésica ante el ritual de la administración de la droga a pesar de que este ritual no fue seguido por los efectos de la droga.

Entonces, se puede concluir que la tolerancia no es una consecuencia inevitable de la administración crónica de las drogas, y que su desarrollo puede ser influido por variables ambientales, particularmente, la historia de asociación estímulos ambientales-administración de la droga. Así pues, el desarrollo de la tolerancia ocurre a causa de que los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga, provocan una respuesta condicionada que es opuesta a los efectos de la droga, y esta respuesta condicionada antagónica, denominada por Siegel, respuesta compensatoria, atenúa los efectos de la droga.

3.3.2. Evidencia del modelo de condicionamiento en la tolerancia.

El análisis asociativo puede ser confrontado con otras interpretaciones de tolerancia, en las que se enfatiza la contribución de factores neuroquímicos y fisiológicos en el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia. Sin embargo, como se expuso anteriormente el resultado de muchos experimentos indican que una gran variedad de manipulaciones no farmacológicas de las señales ambientales que predicen de los efectos de las drogas, afectan la tolerancia de una manera prevista por el modelo de condicionamiento, pero no por las formulaciones neuroquímicas y fisiológicas. A continuación, presentará evidencia de manipulaciones no farmacológicas y su efecto modulador sobre la adquisición y el mantenimiento de la tolerancia.

a) Extinción de la RC farmacológica

La presentación repetida del estímulo previamente condicionado que no sea seguida por el EIC trae como consecuencia la disminución gradual de la RC. A este fenómeno se le conoce como extinción de la RC. Procediendo con esta lógica, Siegel (1975) supuso que si presentaba las señales pre-droga, sin que estas fueran acompañadas por los efectos sistémicos de las drogas, se extinguiría la RC farmacológica, atenuando el fenómeno de tolerancia.

Para probar lo anterior, Siegel (1975) llevó a cabo un experimento en el cual bajo un procedimiento similar al experimento mencionado anteriormente, sometió a dos grupos de ratas a 6 sesiones de evaluación de analgesia a la morfina. El intervalo entre sesiones fue de dos horas excepto entre las sesiones 3 y 4, el cual fue de 9 días. Los grupos difirieron en el tratamiento en estos días. Un grupo no recibió tratamiento alguno, al otro grupo se le trato de manera similar que en las sesiones de condicionamiento, excepto que se le administro una solución salina en lugar de morfina.

Los resultados obtenidos fueron de una respuesta de tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina en las primeras tres sesiones para los dos grupos. Sin embargo en la cuarta sesión que se llevó a cabo 9 días después, el grupo que fue confrontado con las señales pre-droga evidencia una respuesta no tolerante. El grupo que no recibió tratamiento alguno durante esos 9 días, no mostró cambio alguno con esta sesión, con respecto a la sesión 3. esto es, mostró una respuesta de tolerancia. Posteriormente Siegel (1977), confirmó y extendió los resultados anteriores utilizando una situación diferente para evaluar el efecto analgésico de la morfina. Brevemente, la analgesia fue evaluada con un analgesiometro que presiona una de las patas de la rata. El aparato esta diseñado para que incremente automáticamente la presión a una tasa constante. Así, la presión aplicada antes que la rata retire su pata, proporciona una medida de la sensibilidad al dolor.

Dos grupos de ratas fueron probadas con este procedimiento después de recibir dosis equivalentes de morfina durante doce sesiones. Cada una de ellas, los sujetos fueron transportados en sus cajas-hogar desde el bioterio a un cuarto diferente en el cual un ruido blanco estaba presente, donde fueron inyectados con 5mg/Kg. de sulfato de morfina media hora y mas tarde se evaluó el nivel de analgesia. Las sesiones fueron hechas diariamente con excepción de un intervalo entre las sesiones 6 y 7 el cuál fue de 12 días. Los grupos difirieron únicamente con respecto a su tratamiento durante estos 12 días. Los sujetos de un grupo (M-R-M) fueron

simplemente dejados en su caja-hogar sin ningún tratamiento. Los sujetos del segundo grupo (M-P-M) recibieron diariamente salina en vez de morfina.

Los resultados mostraron nuevamente que los dos grupos no difirieron durante las primeras seis sesiones de morfina ya que ambos manifestaron tolerancia hacia el efecto analgésico. Durante la segunda serie de sesiones de morfina el grupo M-P-M evidenció una analgesia relativamente alta y el grupo y el grupo M-R-M o control continuó mostrando respuestas de retirada con lactancias cortas.

Es importante hacer notar que la recuperación del efecto inicial de la morfina en el grupo M-P-M no es fácilmente explicable por interpretaciones tradicionales de tolerancia que sostienen que las administraciones repetidas de una droga inician una serie de cambios fisiológicos en el organismo que conducen a una disminución del efecto monitoreado, sin mencionar que el condicionamiento puede modular dicha disminución. Sin embargo, en los dos experimentos arriba mencionados se muestra que la tolerancia puede ser disminuida por manipulaciones ambientales lo cual es consistente con un análisis de condicionamiento de la tolerancia.

La importancia de la extinción de la tolerancia farmacológica fue evaluada por Siegel, Hinson y Krank (1979) en la muerte por dosis letales de la morfina. Utilizaron tres grupos, dos de los cuales fueron sometidos a 6 administraciones de dosis ascendientes de morfina (5, 10, 20, 40, 75 y 150 mg/kg) en presencia de un ruido blanco de 60 db. Al tercero o grupo de control se le administró volúmenes equivalentes de salina. Posteriormente, los tres grupos fueron sometidos a diferentes tratamientos durante 20 días. El primer grupo permaneció en sus cajas-hogar en el bioterio sin que fueran objeto de manipulación alguna. El segundo grupo fue tratado con sesiones de extinción, en las cuales se le administró una solución salina en presencia del ruido blanco. El tercer grupo siguió las rutinas de siempre. Esto es se le administró solución salina. Finalmente, en una sesión de prueba se evaluó la letalidad de una dosis de 300 mg/kg de morfina en los tres grupos en el ambiente donde habitualmente estaba el ruido blanco. Los resultados obtenidos mostraron que

la inyección de 300 mg/kg de morfina resultó fatal para casi todas las ratas. Es decir, el procedimiento de extinción del segundo grupo no afectó la mortalidad. Sin embargo, los tres grupos difirieron en el tiempo requerido para morir. El grupo que no fue sometido al procedimiento de extinción sobrevivió mas tiempo después de la administración de la dosis letal, sugiriendo que el procedimiento de extinción moduló los efectos leales de la morfina.

b) Inhibición latente.

La inhibición latente es un fenómeno en el cual la pre-exposición del estímulo que posteriormente será condicionado retarda el desarrollo de una RC cuando el estímulo es subsecuentemente apareado al EIC (Lubow, 1973). Bajo esta lógica, Siegel (1977) supuso que si un estímulo pre-expuesto antes de ser apareado con el EIC retarda la adquisición de la RC, se esperaría un retardo semejante en la adquisición de la RC compensatoria a los efectos analgésicos de la morfina. Para evaluar tal posibilidad, llevó a cabo un experimento (exp. 3) en el cual antes de la fase de adquisición de tolerancia hacia los efectos analgésicos de 5 mg/kg de sulfato de morfina, un grupo de sujetos fue sometido a 18 exposiciones del procedimiento de administración de la droga en presencia de señales ambientales seguidas por la administración de la solución salina. Los resultados que se obtuvieron señalaron que el grupo de 18 pre-exposiciones a las señales ambientales se hizo tolerante mas lentamente que el grupo de una pre-exposición.

En un estudio posterior, Tiffany y Baker(1981) extendieron la demostración de los efectos de la pre-exposición del EC sobre la adquisición de la tolerancia hacia los efectos analgésicos de la morfina utilizando una prueba de salto ante un choque eléctrico. Así estas dos demostraciones señalan que el control ejercido por las señales ambientales sobre el desarrollo de tolerancia hacia los efectos analgésicos de la morfina es retardado si antes los sujetos experimentales son sometidos a una serie de inyecciones placebo ante las señales que posteriormente se relacionarán con las administraciones de morfina.

c) Reforzamiento Parcial

El procedimiento empleado en los experimentos anteriores se conoce como de reforzamiento continuo ya que cada presentación del EC fue apareada con el EIC dando lugar a la provocación de la RC. No obstante, se ha estudiado otro procedimiento conocido como reforzamiento parcial que consiste en que el EIC es omitido en algunas presentaciones del EC. El efecto de este procedimiento es un retardo en la adquisición de una RC comparado con el procedimiento sobre la adquisición de una RC comparado con el procedimiento de reforzamiento continuo (véase Mackintosh, 1974). Siegel (1977) sometió a dos grupos de ratas a seis apareamientos de señales ambientales o pre-droga y los efectos sistémicos de 5 mg/kg de sulfato de morfina con un intervalo entre administraciones el cuál varió de una manera irregular. Los grupos difirieron únicamente en el tratamiento a que fueron sometidos durante ese intervalo. El primer grupo (reforzamiento parcial) fue confrontado con las señales pre-droga seguidas por la administración de salina. Con este tratamiento las señales pre-droga fueron seguidas en unas ocasiones por la morfina y en otras por la salina. El segundo grupo (reforzamiento continuo) permaneció sin manipulación durante esos días. Para ambos grupos, después de la administración de la morfina, se procedió a evaluar el efecto analgésico con la técnica del plato caliente. Los resultados obtenidos de este experimento señalan que el reforzamiento parcial retarda la adquisición de tolerancia al efecto analgésico de la morfina.

En el segundo caso, Siegel (1978) indujo tolerancia al efecto hipotérmico de la morfina en dos grupos de ratas al administrar 10 inyecciones de 5 mg/kg de sulfato de morfina en un cuarto con un ruido blanco como señal ambiental. Permanecieron en el cuarto durante 4 horas y se les tomó la temperatura rectal cada 20 minutos. Las 10 sesiones de administración de morfina fueron hechas en un período de 40 días, con un intervalo entre sesiones de 2 a 5 días. Los dos grupos difirieron únicamente en el tratamiento a que fueron sometidos durante este intervalo.

El primer grupo fue reforzado parcialmente. Es decir, únicamente 25% de las presentaciones de las señales ambientales fueron acompañadas por los efectos de la morfina. En los días entre sesiones de morfina, a las ratas de este grupo se les trató de manera similar que en las sesiones de morfina, sólo que en lugar de ésta se administró un volumen equivalente de solución salina. A las ratas del segundo grupo o de reforzamiento continuo, durante el intervalo entre administraciones de la morfina permanecieron en sus cajas-hogar, en el bioterio sin ser objeto de manipulación.

Los resultados mostraron que la magnitud de la hipertermia inducida por la morfina decreció con las administraciones sucesivas, pero éste desarrollo de tolerancia fue más lento en el grupo reforzado parcialmente. Los resultados de estos dos experimentos indican la importancia de la intermitencia del reforzamiento en el desarrollo de tolerancia a los efectos analgésicos y piréticos de la morfina.

d) **Obscurecimiento.**

Kamin (1969) reportó que la presentación de una señal (A) sobresaliente en un compuesto con una señal (X) menos sobresaliente inmediatamente antes del inicio del EIC, resultaba en un menor condicionamiento de X en comparación a si X hubiera sido apareada con el EIC independientemente de A. Este efecto ha sido llamado obscurecimiento y fue originalmente estudiado por Pavlov (1927) y desde entonces se ha demostrado en diferentes preparaciones (véase Mackintosh, 1974).

Una demostración del efecto de obscurecimiento en el desarrollo de tolerancia al efecto analgésico de la morfina fue reportado por Walter y Riccio (1983). Su estudio consistió en someter a 8 grupos de ratas a una serie de inyecciones de 5 mg/kg de sulfato de morfina y/o volúmenes equivalentes de solución salina difiriendo únicamente con respecto a la contingencia entre un EC compuesto de dos estímulos (auditivos: ruido de 50 db o ruido de 85 db y visuales: dos lámparas fluorescentes de 40 w). Cuando el efecto analgésico de la morfina en presencia del compuesto de Ecs fue evaluado con la técnica del plato caliente, únicamente aquellos grupos que recibieron apareamiento del compuesto con la administración de la droga mostraron

evidencia de respuesta de tolerancia. En una segunda fase de la investigación, los animales de 4 grupos que mostraron respuestas de tolerancia en la fase anterior fueron probados en presencia de uno de los dos componentes del compuesto. Cuando se uso el ruido de 85 db en el compuesto, el componente visual provocó menos tolerancia analgésica en comparación de cuando se uso el ruido de 50 db. Walter y Riccio sugieren que este control diferencial de la respuesta analgésica muestra que el obscurecimiento puede modular el desarrollo de tolerancia hacia los efectos analgésicos de la morfina.

e) Bloqueo.

El control que pueden ejercer los estímulos ambientales, particularmente los estímulos que llegan a ser predictivos de los efectos de las drogas, en la adquisición, mantenimiento y pérdida de la tolerancia farmacológica, se mostró en las secciones anteriores. Una demostración adicional de un fenómeno que es predicho únicamente por un modelo de condicionamiento anterior a una señal A, interferirá con el condicionamiento a una señal X, cuando sean subsecuentemente reforzados en un compuesto AX. Esto es, el condicionamiento a X es atenuado como resultado del condicionamiento anterior a A. Este fenómeno ha sido demostrado en un gran número de preparaciones de condicionamiento como supresión condicionada, condicionamiento palpebral, aversión a sabores, etc. (véase Mackintosh, 1974).

El estudio que demostró el fenómeno de bloqueo en la adquisición de tolerancia hacia el efecto analgésico de la morfina fue conducido por Dafters, Hetherington y Mc Cartney (1983). El estudio consistió en dos fases, en la primera sometieron a tres grupos de ratas a 6 inyecciones de 10 mg/kg de sulfato de morfina. Para un grupo A, las inyecciones de morfina fueron precedidas por presentaciones de una luz producida por una lámpara de 150 W. Para los grupos B y C las presentaciones de la luz y la morfina se hicieron de manera aleatoria. La última inyección de morfina de esta fase constituyó una prueba de tolerancia específica del ambiente, el único cambio fue para el grupo B que recibió la morfina precedida por la

luz. La evaluación de la analgesia fue llevada a cabo mediante la técnica del plato caliente.

Posteriormente, en la segunda fase de los grupos A y C fueron sometidos a un conjunto de estímulos consistentes en la luz empleada en la fase anterior y un tono novedoso de 2 Khz. seguidos por la administración de la morfina. Esto se hizo durante 6 ocasiones. Finalmente, ambos grupos fueron evaluados en la manifestación de la tolerancia al efecto analgésico de la morfina en presencia del tono de un día y al día siguiente en presencia de la luz. Los resultados de este experimento señalan una tolerancia mayor ante la luz en el grupo A en la primera fase, lo que demuestra la especificidad situacional de la tolerancia farmacológica ya que los tres grupos tenían la misma historia farmacológica, pero no la misma historia conductual. En la segunda fase, cuando los grupos A y C fueron sometidos a apareamientos luz-tono-morfina, se encontró nuevamente una tolerancia mayor ante la luz en el grupo A y un efecto disminuido ante el tono en el mismo grupo A comparado con el grupo C, lo que sugiere que la luz bloqueó el condicionamiento del tono en el grupo A. Este efecto diferencial en la manifestación de tolerancia en un mismo grupo de animales no puede ser interpretado exclusivamente con base en teorías que sostienen que la tolerancia es una consecuencia inevitable de las administraciones repetidas de la droga, sino que adicionalmente se puede sugerir que la relación de condicionamiento que se establece entre las señales ambientales y las administraciones de la droga puede modular la manifestación de tolerancia.

Las sugerencias de Siegel (1975b) de que la tolerancia farmacológica hacia algunos efectos de la morfina resulta, al menos parcialmente, de mecanismos de aprendizaje pavloviano, se ve fortalecida con los experimentos llevados a cabo sobre las manipulaciones ambientales que modifican la adquisición de tolerancia.

Una prueba importante de la generalidad del modelo de Siegel implica su aplicación a drogas no opiáceas. Con esta finalidad Le, Poulos y Cappell (1979) condujeron una investigación para evaluar la contribución del aprendizaje asociativo

en la tolerancia a los efectos hipotérmicos del alcohol. En uno de sus experimentos, nueve ratas fueron sometidas a nueve inyecciones intraperitoneales de 2.5 g/kg de alcohol (12.5% v/v en salina isotónica). Las inyecciones fueron administradas cada tercer día en un ambiente distinto al de donde habitaban regularmente. La temperatura rectal se midió antes y después (45, 60 y 75 minutos) de la inyección. En los días en que no se administraba alcohol, las ratas fueron inyectadas con salina sin medir su temperatura en su cuarto-habitación. Después de un día, nuevamente todas las ratas fueron inyectadas con alcohol, pero ahora en el ambiente distintivo. Los resultados obtenidos por Le y Cols, mostraron que la tolerancia fue adquirida y mantenida en un medio ambiente que fue repetidamente apareado con los efectos sistémicos del alcohol, pero que la tolerancia disminuyó en el ambiente que no fue asociado con la administración del alcohol, implicando con ello que un mecanismo de aprendizaje puede medir la tolerancia no solo a drogas como la morfina, sino también a otras drogas como el alcohol.

Crowell, Hinson y Siegel (1981) replicaron y extendieron los descubrimientos de la tolerancia aprendida al alcohol reportados por Le y Cols (1979). Ellos condujeron un experimento donde 2 grupos de ratas recibieron alternadamente inyecciones de etanol y de salina, hasta administrarse un total de 20 inyecciones de cada droga en un programa alternado, una cada día. A un grupo de ratas se le administró la salina en el cuarto donde regularmente habitaban y el etanol fue administrado en un cuarto especial con la iluminación tenue y en presencia de un ruido blanco. Para el otro grupo la administración de las dos sustancias, se invirtió. Inmediatamente después de esta fase de adquisición de tolerancia, todas las ratas de los dos grupos recibieron una sesión de prueba de tolerancia, en la cual se administró etanol en el cuarto especial. Posteriormente los 2 grupos fueron expuestos a las condiciones originales de la fase de adquisición de tolerancia y recibieron 4 inyecciones de etanol y 4 de salina con finalidad de estabilizar su ejecución. Después de esto, los dos grupos recibieron una segunda sesión de prueba en la cual la solución salina se administró en el cuarto especial. La medida tomada en el curso de experimento fue la temperatura rectal 15 minutos antes y 15, 30, 45, 60, 75, 105 y 120 minutos

después de las inyecciones. Los resultados que obtuvieron Crowell y Cols fueron la manifestación de tolerancia a los efectos hipotérmicos del etanol en la fase de adquisición de ambos grupos.

En la primera sesión de prueba se observó que el grupo de sujetos inyectados con etanol en el cuarto especial donde regularmente se le había administrado la droga, exhibieron una respuesta de tolerancia en comparación con el grupo al cual se le administró etanol en el cuarto-habitación durante la fase de adquisición. En la segunda sesión de prueba, cuando se administró salina en el cuarto especial las ratas que habían sido inyectadas con etanol en ese cuarto exhibieron, una respuesta hipertérmica. Esto es, una RC contraria a los efectos sistémicos del etanol.

En resumen, aunque el apoyo empírico del análisis de la tolerancia como un proceso de condicionamiento parte en su mayoría de la investigación con animales en laboratorio, recientemente, se ha iniciado su extensión a estudios de tolerancia con humanos. Es de importancia señalar que en estos últimos se ha seguido la lógica de la investigación con animales, esto es, primero probar la especificidad ambiental de la tolerancia. Dafters y Anderson (1982) condujeron un estudio sobre el desarrollo de la tolerancia a los efectos sobre la tasa cardiaca del alcohol, ellos permitieron que dos grupos de bebedores sociales consumieran alcohol en un cuarto rico en estimulación auditivo-visual, la prueba de tolerancia para un grupo se condujo en el cuarto rico en estimulación y el otro en un cuarto diferente. Los resultados mostraron que el grupo que exhibió tolerancia fue aquel en el que el entrenamiento y la prueba se condujeron en el mismo cuarto.

También, se ha explorado si la tolerancia al alcohol en humanos es mediada por la participación de una RC compensatoria, Newlin (1985, 1986) condujo un estudio donde bebedores recibieron alcohol en forma de vodka con tonic en un cuarto distintivo durante cuatro sesiones de condicionamiento. En la quinta sesión recibieron un placebo en el mismo cuarto distintivo. Los datos de la prueba placebo mostraron una RC compensatoria.

Epstein, Caggiula, Perkins, Mc Kensie y Smith (1990) realizaron una investigación con humanos evaluando los cambios en la tasa cardiaca asociados con el consumo de nicotina. Su diseño contemplo dos grupos, un grupo donde la estimulación ambiental fue cambiante y otro donde la estimulación ambiental fue constante. En los resultados el primer grupo no exhibió decrementos significativos en su tasa cardiaca mientras el segundo grupo mostró decrementos significativos en la misma. Estos resultados sugieren que los cambios en la tasa cardiaca evidenciados pueden estar influenciados por el contexto de las señales ambientales presentes en el consumo de la nicotina.

En suma, diversos estudios de laboratorio han evaluado la participación de procesos de condicionamiento pavloviano en el desarrollo de tolerancia al alcohol y la nicotina.

Partiendo de los resultados reportados por todos estos estudios sería importante analizar si en la tolerancia cruzada se puede observar también dicha participación. Por lo tanto el objetivo de este estudio es el siguiente:

Extender la evidencia de que la tolerancia, tanto en animales como en humanos se debe a factores de condicionamiento al evaluar la tolerancia cruzada a los efectos sobre la tasa cardiaca de la nicotina del tabaco y el etanol en humanos.

METODOLOGÍA

SUJETOS:

La investigación se llevó a cabo con 30 estudiantes de ambos sexos de la carrera de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México Campus Iztacala, el rango de edad de los participantes fue de 19 a 24 años y el requisito para ser participante fue que fumaran de 2 a 3 cigarros por día y que consumieran alcohol de 1 a 2 veces por mes, que no tuvieran problemas de salud y que no estuvieran tomando medicamento al momento de iniciar con la investigación.

APARATOS Y MATERIALES:

Se utilizó un fotopletismógrafo (HR/BVP 101: Thought Technology LTD) para registrar la tasa cardiaca, se usaron 60 transparencias relacionadas con el consumo de cigarros o alcohol, un proyector de transparencias (kodak) y una cinta con música de los doors.

DROGAS:

Las sustancias que se utilizaron fueron: la nicotina del tabaco (marlboro 0.6 mg por cigarro) y alcohol (brandy presidente: 38° G.L.) mezclado con refresco de cola 20 ml. De brandy en 80 ml. De refresco.

SITUACIÓN EXPERIMENTAL:

Las sesiones experimentales se llevaron a cabo en un cuarto de 4 X 5 m. Iluminado por dos lámparas de luz blanca (100w 120 v.). En una de las paredes del cuarto se colocó una pantalla de 1.5 X 1.5 en la cual se proyectaron las transparencias a razón de una por cada 10 segundos. Frente a la pantalla se colocó una mesa de 1.7 X 0.9 m con una silla en la que se sentó al sujeto, dicha mesa se

encontraba 3 m de distancia de la pantalla. Durante el curso de las sesiones experimentales se mantuvo funcionando un extractor de aire.

PROCEDIMIENTO:

Los sujetos se asignaron aleatoriamente a uno de tres grupos (N=10), el grupo Nicotina-Nicotina (N-N), se sometió al desarrollo y prueba de tolerancia a la nicotina en el mismo ambiente; el grupo Nicotina-Alcohol igual ambiente (N-Ai), se sometió al desarrollo y prueba de tolerancia cruzada al alcohol en el mismo ambiente; y por último el grupo Nicotina-Alcohol diferente ambiente (N-Ad), para el que la prueba de tolerancia cruzada se llevó a cabo en un ambiente diferente al de desarrollo de tolerancia.

A los sujetos se les dio la instrucción de no consumir alcohol ni cigarros durante tres días antes del experimento y se les informó que participarían en un experimento en el que tendrían que fumar y/o beber alcohol. Cada sujeto participó individualmente en una sesión de una hora aproximadamente, dicha sesión dio inicio a las 8:00 a.m. informando a los sujetos el procedimiento al mismo tiempo que se les colocaba el plestimógrafo en el dedo índice de la mano izquierda, también se les dio la instrucción de relajarse, en este momento, se tomó la línea base de la frecuencia cardíaca.

Después de la línea base los sujetos se sometieron a cuatro ensayos de desarrollo de tolerancia con un intervalo entre ensayos de diez minutos, cada ensayo, consistió en fumar cuatro bocanadas con un intervalo entre bocanadas de veinte segundos, cada bocanada consistió en fumar aspirando el humo del cigarro por la boca durante dos segundos y manteniendo el humo del cigarro en los pulmones por otros dos segundos. Tres minutos después de terminar de fumar las cuatro bocanadas se tomó la lectura de la frecuencia cardíaca. Tres minutos antes de iniciar la primera bocanada se apagaron las luces del cuarto y se proyectaron las transparencias al mismo tiempo que se encendía la grabadora con la cinta musical,

dicho ambiente perduró hasta que se tomó la lectura de la frecuencia cardiaca. Durante el intervalo entre ensayos se encendieron las lámparas y se apagó la grabadora.

El quinto ensayo que fue el de prueba de tolerancia cruzada fue idéntico a los cuatro anteriores para el grupo N-N, para el grupo N-Ai en lugar de cigarro se les dio la bebida alcohólica y se les dio la instrucción de consumirla en cinco minutos. Para el grupo N-Ad este ensayo fue igual que para el grupo anterior con la excepción de que no se apagaron las luces del cuarto experimental, no se proyectaron las transparencias ni se encendió la grabadora con la cinta musical. Diez minutos después de este ensayo se tomó la lectura de la frecuencia cardiaca.

RESULTADOS

Los resultados de la línea base de este experimento se muestran en el lado izquierdo de la figura 1, como se puede observar, el promedio de la tasa cardíaca de los grupos N-N, N-Ai y N-Ad fueron 68.6, 71 y 74 latidos por minuto respectivamente. El análisis convencional de la variación "ANOVA" no mostró diferencias significativas en relación a los grupos $F(2, 27) = 3.33, p > 0.05$.

Los cambios en la tasa cardíaca a través de las cuatro pruebas de adquisición de tolerancia se muestran en el lado derecho de la figura 1. El efecto inicial de la nicotina del tabaco fue el incremento de la tasa cardíaca en los tres grupos. Como puede observarse el efecto disminuyó en el curso de las pruebas cada vez el efecto de la nicotina del tabaco fue menos pronunciado. Un análisis de la varianza entre grupos (N-N, N-Ai, N-Ad) y las pruebas (1, 2, 3, 4) revela un efecto significativo durante las sesiones $F(3, 6) = 16.99, p < 0.05$, y un efecto insignificante en relación a los grupos $F(3, 6) = 0.73, p > 0.05$.

Los resultados de la prueba de tolerancia cruzada se muestran en la figura 2, la tasa cardíaca para los grupos N-N, N-Ai y N-Ad fueron 78, 75 y 83.2 latidos por minuto respectivamente, un análisis convencional de la varianza muestra diferencias significativas en relación a los grupos $F(2, 27) = 6.370, p < 0.05$. La prueba Newman Keuls usada para examinar las diferencias de los grupos muestran que el grupo N-Ad difiere significativamente ($p < 0.05$) en relación a los grupos N-N y N-Ai y los grupos N-N y N-Ai no muestran diferencias entre ellos.

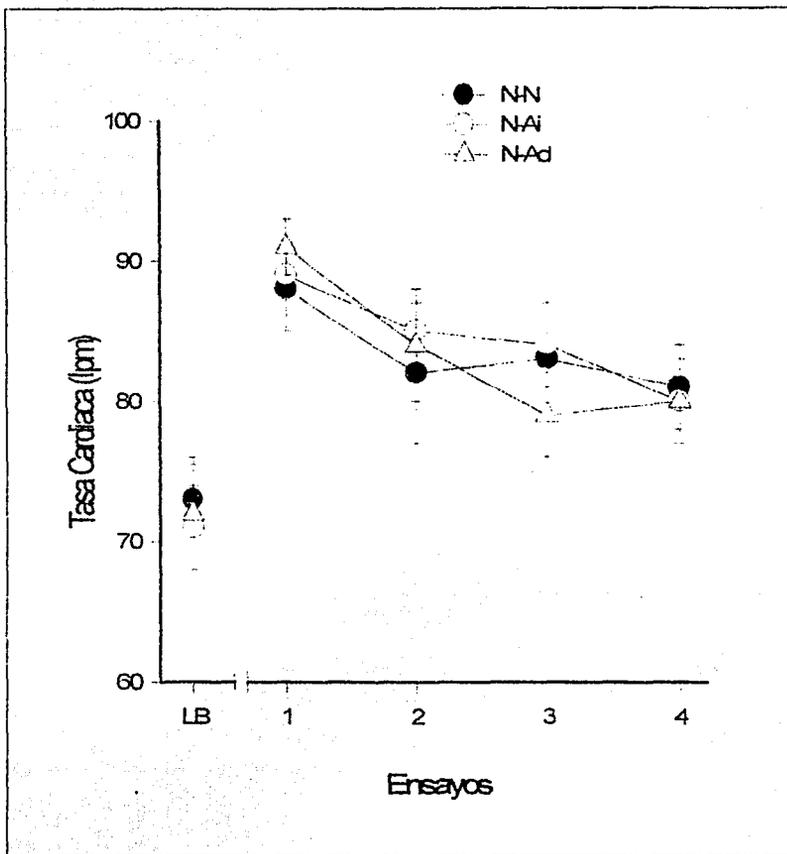


Figura 1.- Tasa cardíaca para cada uno de los distintos grupos por ensayo y línea base. Se incluye el error estándar.

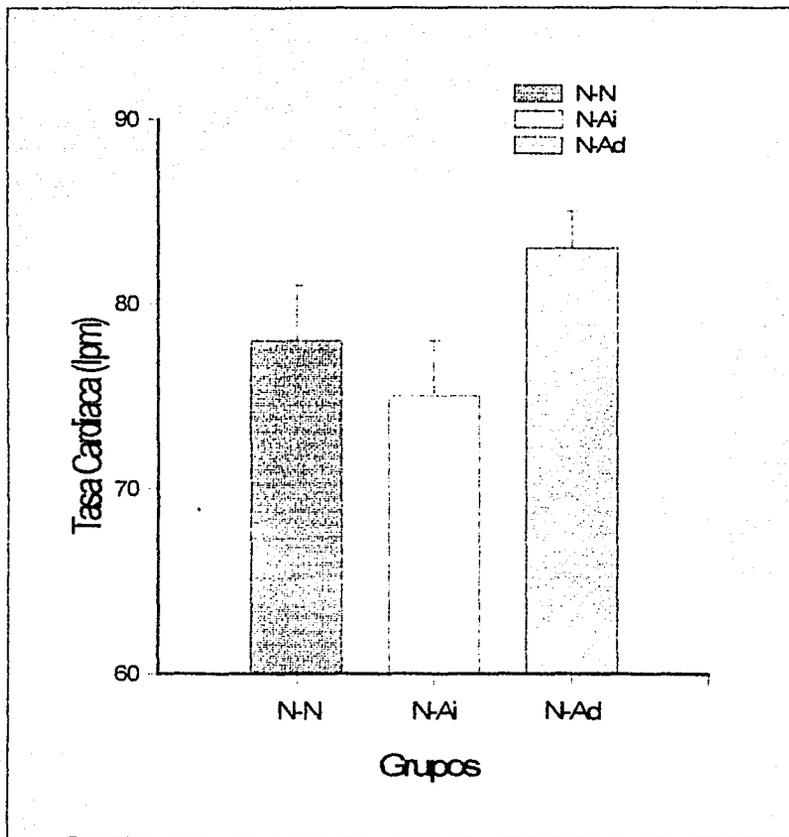


Figura 2 - Tasa cardíaca para cada uno de los distintos grupos. Se incluye el error estándar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Siendo el objetivo del presente estudio extender la evidencia de que el desarrollo de la tolerancia tanto en animales como en humanos se debe a factores de condicionamiento, al evaluar la tolerancia cruzada a los efectos sobre la tasa cardiaca de la nicotina del tabaco y el alcohol en humanos, y partiendo de los resultados encontrados se pueden realizar varias consideraciones.

De inicio, los resultados obtenidos, muestran que el efecto inicial de la nicotina fue incrementar la tasa cardiaca en los tres grupos, pero en el curso de las sesiones este efecto se fue haciendo menos pronunciado, observándose de esta manera, el desarrollo de la tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina para los tres grupos. Lo anterior coincide con el estudio de Epstein y sus colaboradores (1990) sobre el desarrollo de la tolerancia a la nicotina del tabaco.

En segundo término en los resultados también se pudo observar como entre los grupos N-N y N-Ai no hubo cambios significativos en la sesión de prueba, esto a pesar de que la nicotina fue sustituida por alcohol en el segundo grupo, exhibiéndose así, el fenómeno de tolerancia cruzada, corroborando lo señalado por O'Brien (1996), de que el alcohol produce tolerancia cruzada a otros sedantes. En este apartado cabría mencionar que tanto el alcohol como la nicotina son drogas que causan dependencia física, y que como se había ya mencionado, el desarrollo de la tolerancia hace más probable que esta se presente seguida por el fenómeno de la fármacodependencia.

Continuando con los hallazgos en el tercer grupo en el cual la prueba de tolerancia cruzada se realizó en un ambiente diferente este fenómeno no se manifestó, lo que fortalece la evidencia de diversos estudios que indican que las manipulaciones ambientales ejercen fuertes efectos sobre el desarrollo de la tolerancia y que solo se observan niveles altos de este fenómeno cuando el desarrollo de la tolerancia y la prueba se conducen en el mismo ambiente. Ejemplo

de lo anterior es lo señalado por Wolgin (1999) quien concluye que los efectos de una droga se manifiestan en el ambiente en el que la droga es administrada crónicamente pero no en un ambiente que no ha sido asociado con la droga.

Estos aspectos, muestran la evidencia de la especificidad ambiental del desarrollo de la tolerancia, aspecto importante en el estudio de este fenómeno en su extensión en estudios con humanos. Como se puede ver, dicha especificidad también se encuentra presente en el desarrollo de la tolerancia cruzada, aspecto que no es considerado en las explicaciones de la tolerancia que realizan las disciplinas biomédicas que basan su análisis en términos de los cambios fisiológicos que ocurren en un organismo como resultado de la administración crónica de una droga.

Dichos resultados también fortalecen la consideración de que el concepto de Pavlov es una condición que puede superar la insuficiencia de las disciplinas biomédicas para explicar el fenómeno de desarrollo de la tolerancia ya que las drogas pueden ser EIC efectivos en el paradigma de Condicionamiento Clásico, consideración que es retomada por Siegel (1978, 1983) que propone que la tolerancia es un producto de la asociación entre los efectos de una droga y los estímulos ambientales presentes durante la administración crónica. Así, es un hecho que el desarrollo de la tolerancia no es una consecuencia inevitable de la administración crónica de las drogas y su desarrollo puede ser influido por las variables ambientales. (Adam, Yeh, Wood y Mitchell 1969; Kayan, Woods y Mitchell 1969).

La explicación de este autor, supone que el desarrollo de la tolerancia ocurre a causa de que los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga provocan una respuesta condicionada antagónica u opuesta al efecto inicial de la droga (respuesta condicionada compensatoria RCC). Así, si estos estímulos no están presentes, no se elicita la RCC por lo que no se observa la reducción de los efectos de la droga.

Los resultados de la prueba de tolerancia cruzada indican también que en este fenómeno los procesos de condicionamiento median el desarrollo de la tolerancia a las drogas ya que los estímulos ambientales (transparencias y cinta musical), asociados a las administraciones de la nicotina provocaron una RCC que se sumó a los efectos del alcohol, esto es, dichos estímulos provocaron la disminución de la tasa cardíaca de los sujetos del grupo N-Ai efecto que se incorporó al incremento de la tasa cardíaca provocada por el alcohol, dando como resultado la disminución de los efectos agudos del alcohol sobre la tasa cardíaca comparado con el grupo N-Ad, cuya tasa cardíaca fue mayor.

Estos hallazgos son similares a los reportados por Dafters y Anderson (1982) en sus estudios de desarrollo de la tolerancia a los efectos de la tasa cardíaca producidos por el alcohol, cuyos resultados mostraron que el único grupo que exhibió tolerancia fue aquel en el que el desarrollo y prueba de tolerancia se llevo en un mismo ambiente.

También se corroboran los resultados de Newlin (1985) en los que demostró que el desarrollo de la tolerancia al alcohol en humanos es mediada por la participación de una RCC.

Aunque es este estudio no se pretendió evidenciar de que a la tolerancia cruzada también subyace una RC, parece ser que como Roach y Poulos (1981) sugieren que si lo que se requiere para que la tolerancia ocurra es la suma algebraica de una respuesta incondicionada y una RCC, la tolerancia cruzada parece ser una predicción necesaria para cualquier par de drogas que tengan efectos incondicionados y condicionados opuestos sobre en sistema particular de respuestas.

A partir de estas consideraciones se puede concluir que si el desarrollo de la tolerancia depende de los estímulos ambientales, cuando estos son manipulados, el curso del desarrollo de la tolerancia se ve afectado.

También es importante señalar que si los estímulos ambientales elicitan una RCC los efectos de la droga se reducen por lo que dicha respuesta puede ser determinante en el desarrollo de tolerancia a una droga.

Por lo anterior, se hace necesario evaluar si la RCC pueda ser un mecanismo que explique satisfactoriamente también el fenómeno de la dependencia ya que de ser así, si la manifestación de la RCC explica la dependencia su desaparición puede terminar tanto con la tolerancia como con la dependencia. Partiendo de esto, tendría que esperarse que al presentarse los estímulos asociados al consumo de una droga y que provocan una RCC dicha conducta no se presentara.

Sin embargo, esta consideración tiene muchas implicaciones para poder ser aplicada ya que de inicio se tendría que identificar todos los estímulos asociados al consumo de una droga, situación realmente difícil en escenarios naturales. Aunado a esto, las RCC pueden conducir a alteraciones graves de la homeostasis del consumidor de la droga, por lo que se hace necesario realizar más investigaciones a este respecto.

BIBLIOGRAFÍA

Belssaso, G.; Frenk, J. en: <http://redescolar.ilce.edu.mx/redescolar/c03/c031/circulosa3/publicaciones/publicacionesok1/cir59farmaco.htm>

Crowell, Ch. R. Hinson, R. E., y Siegel, S. (1981). "The role of conditional drug response in tolerance to the hypothermic effects of ethanol". **Psychopharmacology**. 73. 51-54.

Dafters, R.; Hetherington, M: y Mc Carthey (1983) " Bloquing and sensory preconditioning effects in morphine analgesic tolerance: Support for a pavlovian conditioning model of drug tolerance". **Quaterly journal of experimental psychology**. V 35 1-11.

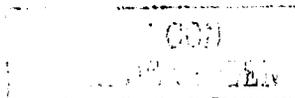
Dafters, R: y Anderson, G. (1982). "Conditioned tolerance to the tachycardia effect of ethanol in human". **Psychopharmacology**. 78. 365-367.

Eikelboom, R., y Stewart, J. (1982). "Conditioning of drugs-induced physiological responses". **Psychological Review**. 89 (5). 507-528.

Encuesta Nacional de Adicciones, 1998, 1999 en: <http://www.ssa.gob.mx/conadic/epidem.htm>.

Epstein, L. R. ; Caggiula, A. R. ; Perkins, K. A. Mckensie y Smith J. A. (1991), "Conditioned tolerance to the heart rate smoking". **Pharmacology Biochemistry and behavior** . 39. 15-19.

Fernandes, M., Kluwe, S., y Coper, H. (1977). "The development of tolerance to morphine in the rat". **Psychopharmacology** . 54. 197-201.



Fester, C. B. y Perrot, C. M." Reflejos condicionados" en: Fester y Perrot (1974), **Principios de la Conducta**. Trillas México. 112-122.

Goldstein, A.; Aronow, L. y Kalman, S. M. (1974). "Principles of drug actions" en: **The bases of pharmacology**. (2a. edición). New York : Wiley.

<http://redescolar.ilce.edu.mx/redescolar/c03/c031/circulosa3/publicaciones/publicacionesok1/cir59farmaco.htm>

Kalant, H. ; Le Blanc, A. E. Y Gibbins R. J. (1971). "Tolerance to and dependence on some on opiate psychotropic drugs". **Pharmacology Review**. 23 (3) . 135-191.

Kamin, L. J. (1969). "Predictibility, surprise, attention and conditioning", en: B. A. Cambell y R. M. Church (Eds). **Punishment and aversive behavior**. New York: Appleton- Century- Crofts.

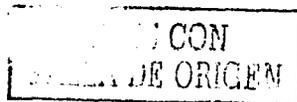
Kayan, S., Woods, L. A. y Mitchell, C. L. (1969) "Experience factor in the development of tolerance to the analgesic affect of morphine". **European Journal of pharmacology**. 6. 333-339.

Khanna, J. M., kalant, G., Shah y Chau, A. (1990), "Tolerance to Ethanol and Cross Tolerance to Pentobarbital and Barbitol in four rats Strains". **Pharmacology Biochemistry Behavior**, 39 (3), 705-709.

Le, A. D., Poulos, C. X., y Cappell, H. (1979). "Conditioned Tolerance to the hypothermic effect of ethyl alcohol". *Science*, 206, 1109-1110.

Lubow, R. E. (1973). "Latent inhibition". **Opsychological Bulletin**, 79 (6), 398-407.

Mackintosh, N. J. (1974). **The psychology of animal learning**. London: Academic Press.



Mansfield, J. G. , y Cunninham, C. L. (1980). " Conditionning and extintion of tolerance to the hypothermic effect ethanol in ratt". **Journal of Comparative and physiological Psychology**, 94 (5), 962-969.

Marks, M. J., and Collins, A. C. (1984). " Tolerance, Cross Tolerance, and Receptors After Chronic Nicotine or Oxotremorine", **Pharmacology Biochemistry Behavior** 22 (2), 283-291.

Miranda, F. y Arzate, R. (1981). " Alteración del Estímulo en el aprendizaje en aversión condicionada a sabores" Tesis, Carrera de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Iztacala, Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla Estado de Mexico.

Newlin, B. D. (1986) "Conditioned compensatory response to alcohol placebo in humans". **Psychopharmacology** . 88. 247-251.

O'brien, CH. P. " Adicción y Abuso de Drogas", en: Goodman y Gilman 1996, 9ª. Edición, Intramericana Mc Graw Hill, Vol 1, 595-619.

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

Siegel , S. (1975). " Evidence from rats that morphine tolerance as learned response". **Journal of comparative and physiological Psychology**. 89. 498-506.

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

Siegel, S. (1978). "Tolerance to the hipothermic effect of mophine in the rats is a learned response". **Journal of comparative and physiological psychology** . 92. 1137-1149.

Siegel, S.; Hinson, R.E., y Krank, M. D. (1979). "Modulation of tolerance to the letal effect of morphine by extinction". **Behavioral and Neural Biology**, 25, 257-262.

Tiffany, S. T., y Baker, T. B. (1981). "Morphine tolerance in rats: Congruence with a pavlovian paradigm". **Journal of comparative and physiological Psychology**, 95 (5), 747-762.

Walter, T. A., y Riccio, d.c. (1983). "Overshadowin effects in the stimulus control of morphine analgesic tolerance". **Behavioral Neuroscience**, 97 (4), 658-662.

Winter, J.C. (1993) "Tolerancia, dependencia física y drogadicción". En: Smith / Reynard, Edit. Médica Panamericana S a , Buenos Aires, 53-57.

Wolgin, D. L. (1999). "Contingent Tolerance to amphetamine hypophagia: new insights into the role of environmental context in the expression of stereotypy". **Neurosciencie and behavioral Reviews** 24 (2000), 279-294.

Woods, S. C. (1976). "Conditioned Hipoglucemia". **Journal of comparative and physiological Psychology**, 90 (12), 1164-1168.

Woods, S. C. y Shogren, R. E. (1972). "Glysemic responses following conditioning with different doses de insulin in rat". **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, 81, 220-225.

