

3/1962

20/1

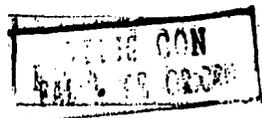
TOLERANCIA FARMACOLOGICA E
INHIBICION CONDICIONADA: UNA
EXTENSION DE UN MODELO ASOCIATIVO

FLORENCIO MIRANDA HERRERA

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA LA
OBTENCION DEL GRADO DE MAESTRIA
EN FARMACOLOGIA CONDUCTUAL

PRESENTADO EN LA
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS
PROFESIONALES IZTACALA
UNAM

Agosto de 1988





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 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.

III
CONTENIDO

Página

| | |
|---|-----|
| DEDICATORIA..... | I |
| AGRADECIMIENTOS..... | II |
| CONTENIDO..... | III |
| RESUMEN..... | VI |
| I.- INTRODUCCION..... | 1 |
| II.- EL PAPEL DE LOS PROCESOS ASOCIATIVOS PAVLOVIANOS EN LA MANIFESTACION DE RESPUESTAS INDUCIDAS POR DROGAS..... | 5 |
| III.- TOLERANCIA..... | 9 |
| 1.- Definición..... | 9 |
| 2.- Tipos..... | 10 |
| 3.- Medidas..... | 11 |

| | |
|--|----|
| IV.- TOLERANCIA Y APRENDIZAJE ASOCIATIVO PAVLOVIANO..... | 13 |
| 1.- Especificidad situacional o efecto de contexto de la tolerancia farmacológica..... | 17 |
| 2.- Factores no farmacológicos que modifican la manifestación de la tolerancia farmacológica..... | 19 |
| a) Extinción de la RC farmacológica..... | 20 |
| b) Inhibición latente..... | 23 |
| c) Reforzamiento parcial..... | 25 |
| d) Obscurecimiento..... | 27 |
| e) Bloqueo..... | 28 |
| 3.- Tolerancia a los efectos de drogas no opiáceas..... | 30 |
| 4.- Limitaciones y extensiones del modelo de condicionamiento de la tolerancia..... | 33 |
| V.- METODO GENERAL..... | 41 |
| Experimento 1a..... | 43 |
| Experimento 1b..... | 49 |

| | |
|-----------------------------|----|
| Experimento 2..... | 52 |
| VI.- DISCUSION GENERAL..... | 58 |
| VII.- REFERENCIAS..... | 68 |

RESUMEN

La tolerancia farmacológica se refiere a la atenuación de los efectos de una droga cuando ésta es administrada crónicamente. De acuerdo con interpretaciones tradicionales, la tolerancia es el resultado de cambios fisiológicos desarrollados durante las administraciones de la droga. Sin embargo, recientemente se ha propuesto un modelo alternativo de la tolerancia sugiriendo un papel central para los procesos del condicionamiento pavloviano. De acuerdo a este punto de vista, los estímulos asociados con las administraciones de la droga provocan una respuesta condicionada (RC) compensatoria la cual atenúa los efectos incondicionados de la droga, observándose de esta manera la tolerancia. Los experimentos que aquí se reportan apoyan y extienden estas ideas al condicionamiento inhibitorio.

Se llevaron a cabo dos experimentos con la intención de demostrar que los estímulos condicionados inhibitorios pueden controlar la manifestación de la tolerancia a los efectos adípsicos de la escopolamina. En el experimento 1a se utilizó una prueba de sumación para detectar la presencia de inhibición condicionada en la tolerancia a la escopolamina. Los resultados mostraron que los estímulos inhibitorios modularon la manifestación de la tolerancia de acuerdo con las predicciones del modelo de condicionamiento de la tolerancia y de explicaciones asociativas de la inhibición condicionada. En el experimento 1b se comprobó que la manifestación de la tolerancia a los efectos adípsicos de la escopolamina era debida a la presencia de una RC compensatoria.

VII

En el experimento 2 se utilizó una prueba de supercondicionamiento para detectar la presencia de inhibición condicionada a la tolerancia a la escopolamina. Los resultados obtenidos mostraron un patron opuesto a lo esperado desde una perspectiva asociativa de la inhibición condicionada

Se concluye que la demostración de que los procesos asociativos inhibitorios modulan la manifestación de la tolerancia fué parcial debido a los resultados del experimento 2, los cuales fueron inconsistentes con la teoría. Además, también se concluye que se requiere más investigación con respecto a la forma de la RC farmacológica (es decir, si es semejante o contraria a la respuesta incondicionada) y que un modelo de la tolerancia debería de considerar tanto variables farmacológicas como variables del aprendizaje.

I.- INTRODUCCION

Cuando a un organismo se le presentan algunos estímulos, a menudo se observa un decremento en la respuesta hacia esos estímulos. Este decremento en responsividad ha interesado a disciplinas biomédicas y del aprendizaje y ha sido llamado de diversas maneras de acuerdo a las condiciones bajo las cuales surge y al tipo de estímulo utilizado. Si el tipo de estímulo presentado es de los llamados ambientales (por ejemplo, una luz, un sonido, etc.) se le ha llamado habituación. En el presente existen diferentes explicaciones del fenómeno de habituación tanto a nivel molecular como a nivel molar (vease la revisión de Groves y Thompson, 1970). Si el decremento resulta de la pre-exposición no reforzada del estímulo que posteriormente será condicionado, se le ha llamado inhibición latente (vease la revisión de Lubow, 1973).

El decremento en la respuesta debido a la estimulación repetida le ha interesado a los psicólogos porque en sus estudios utilizan diversos estímulos y en ocasiones los presentan repetidamente. Adicionalmente, los psicólogos se han interesado ultimamente por un fenómeno similar al de la habituación solo que el tipo de estímulo presentado es de la categoría de las drogas o fármacos. Así, cuando el tipo de estímulo presentado repetidamente es una droga, a la reducción de la respuesta se le ha llamado tolerancia.

Tradicionalmente, el estudio de la tolerancia a los

efectos de algunas drogas ha sido de interés para las disciplinas biomédicas porque ha estado relacionada como un factor causal de la adicción. No obstante, recientemente se ha sugerido que la tolerancia no esta 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 del aprendizaje. De esta manera se ha llegado a consolidar una area de investigación en la cual convergen disciplinas biomédicas y psicológicas dado el interés clínico potencial del entendimiento de los mecanismos de la tolerancia. Tal entendimiento es un elemento central en la comprensión de la farmacodependencia hacia algunas drogas.

Es claro que una comprensión de la relación entre estos fenómenos es de gran utilidad para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento de la farmacodependencia. No obstante, esta no es la única razón por la cual se estudia la tolerancia. De manera resumida, las razones por las cuales se estudia la tolerancia, incluyendo la farmacodependencia, son:

- a) El uso de algunas drogas en pacientes psiquiatricos implican tratamientos prolongados, y estas drogas pueden desarrollar tolerancia muy rapidamente y complicar el tratamiento.
- b) Los estudios de tolerancia son importantes en el area de la farmacodependencia, ya que se ha sugerido que estos dos fenómenos estan relacionados. Desde este punto de vista, los farmacodependientes 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. Además, el problema se complica para los farmacodependientes porque un efecto menor a una dosis fija de la sustancia de abuso puede conducir al inicio de los síntomas de retirada y, para que éstos desaparezcan se tiene que consumir la sustancia de abuso. En resumen, las condiciones en las cuales se desarrolla la tolerancia pueden proporcionar información relacionada al desarrollo de la farmacodependencia.

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.

Como se mencionó con anterioridad, tradicionalmente las áreas biomédicas se han preocupado por estudiar las condiciones necesarias y suficientes que posibiliten el desarrollo de la tolerancia así como sus mecanismos. Sin embargo, al comienzo de la década de los 60 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. Shepard Siegel, un psicólogo canadiense, sugirió y probó experimentalmente

que este efecto de la dependencia de la tolerancia al contexto ambiental era debido al condicionamiento pavloviano.

Es oportuno aclarar que la evidencia que muestra que la tolerancia farmacológica puede ser modulada por procesos de aprendizaje pavloviano, es solo un caso particular del condicionamiento de respuestas fisiológicas inducidas por drogas (vease a Eikelboom y Stewart, 1982), que ilustra con claridad las relaciones que mantienen los procesos farmacológicos y/o fisiológicos con los procesos del aprendizaje.

En la presente investigación se plantean dos experimentos con la intención de contribuir al conocimiento de los mecanismos de aprendizaje pavloviano que modulan la tolerancia.

El trabajo esta organizado en una primera parte que muestra las relaciones entre la farmacología y el aprendizaje, particularmente, la evidencia de como los procesos asociativos pavlovianos pueden modular la manifestación de respuestas fisiológicas inducidas por drogas. En la segunda parte se plantean aspectos relacionados con la tolerancia, tales como su definición, tipos, medidas, etc. y lo que es mas importante, se muestra la evidencia disponible para un modelo de condicionamiento de la tolerancia. En la última parte del trabajo se plantean dos experimentos que se espera contribuyan al conocimiento de las condiciones y mecanismos de la tolerancia farmacológica.

II.- EL PAPEL DE LOS PROCESOS ASOCIATIVOS PAVLOVIANOS EN LA MANIFESTACION DE RESPUESTAS INDUCIDAS POR DROGAS

Historicamente, se han empleado dos estrategias para estudiar las relaciones entre la farmacología y el aprendizaje. En una de ellas se utilizan técnicas de condicionamiento operante, bajo las cuales se arregla una contingencia tal que una respuesta previamente especificada de un organismo, conduzca a reforzamiento o castigo. Bajo estas condiciones se evalúa un cambio en dicha conducta cuando la droga es administrada antes de la emisión de esta.

Bajo estas condiciones, se ha observado que los efectos conductuales de las drogas no dependen únicamente de parámetros farmacológicos, sino que también variables conductuales que incluyen la historia de reforzamiento, la tasa de respuestas pre-droga, el tipo y grado de control de estímulos, etc. contribuyen y de un modo importante a los efectos conductuales de las drogas (vease las revisiones en Blackman y Sanger, 1978).

En la segunda estrategia, se emplea una forma de aprendizaje mucho más elemental que el operante. En ésta, un organismo es expuesto a una contingencia entre estímulos, de donde aprende que estos pueden estar o no relacionados. En términos técnicos, a este tipo de estrategia se le conoce como condicionamiento pavloviano o aprendizaje asociativo, en donde un ensayo típico consiste en la presentación de dos estímulos independientemente de la actividad del organismo. Primero se

presenta el llamado estímulo condicionado (EC) el cual es originalmente neutro. Posteriormente, se presenta el estímulo incondicionado (EIC) el cual es de importancia biológica y provoca de manera regular una respuesta de tipo refleja o incondicionada. A esta respuesta se le llama respuesta incondicionada (RIC). Como resultado de los apareamientos EC-EIC, el EC provoca una respuesta condicionada (RC).

El ejemplo clásico de este paradigma es el condicionamiento salival (Pavlov, 1927), en el cual la ocurrencia de la comida (EIC) es precedida por la presentación de un tono (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 (RC) en anticipación o ausencia de la comida.

Este tipo de estrategia ha sido empleada para estudiar el papel de los procesos asociativos en la manifestación de respuestas fisiológicas inducidas por drogas. Las raíces históricas de este punto, pueden rastrearse a los estudios de Pavlov (1927) quien demostró que las drogas pueden ser EICs efectivos en el paradigma de condicionamiento pavloviano. Más recientemente, se ha demostrado que la administración repetida de una droga a menudo resulta en el condicionamiento de respuestas fisiológicas (vease la revisión de Eikelboom y Stewart, 1982).

Así, cuando la droga administrada es la insulina, los cambios en el nivel de glucosa sanguínea inducidos por ésta, se condicionan a las señales que están presentes en el momento de las administraciones de la insulina. En un experimento típico, los

sujetos experimentales son sometidos a inyecciones periódicas de dosis farmacológicas de insulina como EIC. Un estímulo neutral es presentado en relación temporal con la inyección de insulina y sirve como el EC. Los niveles de glucosa son muestreados antes y durante algún intervalo predeterminado después de la inyección. Un grupo control está bajo el mismo tratamiento, excepto que nunca recibe la insulina, en su lugar se administra un placebo. La RIC a la inyección de la insulina es un decremento del nivel de glucosa sanguínea y la RC provocada por un placebo en presencia de las señales relacionadas con la administración de la droga en el grupo experimental, es en algunos casos hipoglicémica y en otros hipérglicémica (Woods y Shogren, 1972 ; Siegel, 1975a ; Woods, 1976).

Algunas drogas como la morfina y el etanol al ser administradas a un organismo provocan cambios en su nivel de temperatura corporal. Recientemente, se han llevado a cabo estudios que muestran que estos cambios pueden ser condicionados a las señales ambientales presentes en el momento de la administración de la droga.

Una investigación de Crowell, Hinson y Siegel (1981) demostró que la administración de un placebo en presencia de señales que habitualmente se habían relacionado con la administración de dosis de etanol, provocaba una RC hipertermica. Resultados semejantes a éstos ya habían sido reportados por Mansfield y Cunningham (1980).

Un caso particularmente interesante, es el condicionamiento de los efectos de drogas relacionadas con el

sistema inmunológico de un organismo. Un ejemplo de esto es la demostración de la inmunosupresión condicionada. Esta se lleva a cabo apareando el consumo de una solución saboreada, generalmente, la sacarina (EC) y la administración de una droga inmunosupresora (EIC), por ejemplo, la ciclofosfamida. Cuando los sujetos sometidos a este tratamiento son subsecuentemente tratados con un antígeno y reexpuestos al EC, muestran una reactividad inmunológica atenuada, comparada con grupos control apropiados. Este fenómeno ha sido repetido en varias ocasiones y bajo una gran variedad de condiciones experimentales, documentando la influencia de factores asociativos en la alteración de respuestas inmunoregulatorias (vease la revisión de Ader, 1985).

En general, se puede decir que hay suficiente evidencia para sostener la noción de que algunas respuestas fisiológicas inducidas por fármacos pueden ser moduladas por mecanismos de aprendizaje pavloviano. De manera relativamente reciente, ha sido agregado a este punto la modulación de la tolerancia farmacológica inducida por una gran variedad de drogas. Puesto que el interés del presente trabajo se centra en este último punto, lo que a continuación se expone se dedicará a revisar la evidencia disponible, no sin antes analizar algunos aspectos relacionados con la tolerancia.

III.- TOLERANCIA

Cuando las drogas se usan crónicamente, entran en juego algunos factores que afectan la manifestación de sus efectos. Entre estos factores figura la capacidad de algunas sustancias, pero no de otras, para producir tolerancia y/o dependencia física, fenómenos fuertemente asociados entre sí (Goldstein, Aronow y Kalman, 1974).

Las observaciones de estos fenómenos 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 fármacos. Sin embargo, no es sino hasta hace algunos años que el estudio de la tolerancia ha sido sistematizado con el uso de técnicas de producción y medición confiables. Algunos puntos relacionados con este fenómeno serán considerados para su análisis.

1.- Definición

Goldstein, Aronow y Kalman (1974) definen 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. Cuando la exposición a un fármaco A produce tolerancia a él y también al fármaco B, se dice que el organismo

tiene tolerancia cruzada para el fármaco B".

Así, en los animales tolerantes a los efectos de una droga, una dosis mayor de esta se debe administrar para reinstalar los efectos iniciales de la droga. Sin embargo, una definición de mayor precisión cuantitativa del fenómeno de tolerancia es aquella en la cual se enuncia que el tratamiento crónico induce un cambio paralelo hacia la derecha de la curva semilogarítmica dosis-respuesta (Kalant, LeBlanc y Gibbins, 1971 ; Fernandes, Kuwe y Coper, 1977).

2.- Tipos

En la actualidad es posible distinguir tres variedades de tolerancia. La primera se refiere a la tolerancia disposicional, la cual resulta de cambios en las propiedades farmacocinéticas del agente farmacológico en el organismo, de tal modo que concentraciones reducidas están presentes en los sitios de acción de las drogas. La segunda se refiere a la tolerancia farmacodinámica o funcional, la cual resulta de cambios adaptativos dentro de los sistemas afectados, en tal forma que la respuesta se reduce en presencia de la misma concentración de la droga. La última variedad de tolerancia se refiere a la conductual, la cual resulta de un cambio en las respuestas hacia las drogas debido a mecanismos de comportamiento.

3.- Medidas

Ya que la tolerancia puede ser cuantificada como un desplazamiento hacia la derecha de la curva semilogarítmica dosis-respuesta, cualquier método que cuantifique confiablemente la respuesta sería adecuado. Sin embargo, esto en la práctica se ve limitado por:

- i.- La naturaleza de la droga
- ii.- Una droga puede provocar varios efectos y la tolerancia puede ser desarrollada a uno o a todos los efectos.
- iii.- La tolerancia no se desarrolla a igual tasa a todas las acciones de una misma droga.
- iv.- La sensibilidad del procedimiento de prueba permite observar variaciones en la velocidad y grado de desarrollo de la tolerancia (Fernandes, Kluwe y Coper, 1977).

No obstante, se han hecho esfuerzos por superar estas limitaciones empleando medidas fisiológicas y/o conductuales. Así, cuando una droga induce en el organismo una serie de cambios se han tomado medidas fisiológicas gruesas como un cambio en la dosis letal 50, o medidas más sensibles como los cambios en la frecuencia espontánea en el electroencefalograma, cambios en el umbral de las convulsiones inducidas por choques, cambio en la latencia del reflejo de enderezamiento, etc. Cuando se han empleado medidas conductuales se evalúan cambios en la ejecución motora, cambios en los procesos de discriminación, elección, etc.

(Boren, 1966 ; Cornfield-Summer y Stolerman, 1978).

En general, se puede decir que el método de cuantificación de la tolerancia depende del efecto de interés y del tipo de droga. Adicionalmente, Kalant, LeBlanc y Gibbins (1971) sugieren que un buen método es aquel que produce medidas que sean : a) sensibles a pequeños incrementos de dosis de droga; b) que sean reproducibles y estables; c) que permitan la identificación y análisis de los componentes de la respuesta afectada por la droga y c) que sea una variable continua más que una discreta..

IV.- TOLERANCIA Y APRENDIZAJE ASOCIATIVO PAVLOVIANO

En la actualidad es bien conocido el hecho de que la administración repetida de un tipo de fármaco, conduce a la manifestación de tolerancia farmacológica. No obstante, los mecanismos responsables de este fenómeno no son muy claros.

Goldstein, Aronow y Kalman (1974) señalan dos mecanismos a través de los cuales el organismo se hace tolerante. Estos son:

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

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

Adicionalmente, Dews (1978) sugiere que la disminución de los efectos conductuales de las drogas que desarrollan tolerancia se debe a mecanismos de comportamiento. Además, también sugiere que los tres mecanismos no son excluyentes y que se esperaría que más de un mecanismo estaría implicado en el desarrollo de tolerancia a una droga.

Los dos primeros mecanismos arriba mencionados pueden agruparse en un conjunto de teorías fisiológicas que postulan un cambio sistémico en el organismo como resultado de las administraciones repetidas del fármaco.

Recientemente, se ha propuesto una explicación complementaria a las anteriores que sugiere un papel central para los procesos asociativos pavlovianos (Siegel, 1975b, 1983). Esta idea se deriva de las investigaciones originales de Pavlov (1927) quien fue el primero en sugerir que las administraciones de una droga constituían un ensayo de condicionamiento, en donde los estímulos ambientales, manipulaciones del animal durante la inyección, estímulos sobresalientes, etc., presentes en el momento de administrar una droga constituían el EC y la estimulación farmacológica el EIC. El desarrollo de una asociación entre estos dos estímulos podía 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 reveladas de esta manera son opuestas en dirección a los efectos de las drogas, y las propuso como el mecanismo responsable de la tolerancia farmacológica. Esto es, si los organismos manifestaban RCs opuestas 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, entonces se esperaría que cuando la droga sea presentada en compañía de las señales pre-droga usuales, los efectos de la droga se atenuarían por las RCs compensatorias. Conforme la asociación EC-EIC es fortalecida por los apareamientos

repetidos, los efectos sistémicos de la droga se reducirían cada vez más por el efecto de las RCs compensatorias. De esta manera, la tolerancia farmacológica observada representaría la suma algebraica de los efectos agonistas de la droga con la RC compensatoria.

Un modelo compatible con esta idea ya había sido sugerido por Solomon y Corbit (1974), en el cual se enfatiza la presencia de procesos opuestos a los efectos de las drogas que ajustan el equilibrio del organismo. No obstante, este modelo no es asociativo en el sentido estricto del término, dado que las reacciones de ajuste son desencadenadas por los efectos de las drogas y no por los estímulos presentes en el momento de administrar la droga como lo sostiene Siegel (1975b, 1983).

Antes de pasar a mostrar la evidencia experimental del modelo de condicionamiento de la tolerancia, es conveniente mencionar algunas características de las RCs compensatorias. Comúnmente, las RCs observadas en preparaciones tradicionales (por ejemplo, en condicionamiento salival, palpebral, etc.) son similares a las RICs (vease la tabla 1a) Esto es, la presentación del EC provoca una RC similar a la RIC. Desde esta perspectiva, la RC y la RIC pueden diferir en fuerza o cantidad pero no en dirección o cualidad. En pocas palabras, el EC substituye funcionalmente al EIC. Esta hipótesis es conocida como substitución de estímulos (Pavlov, 1927 ; Mackintosh, 1974). Sin embargo, en experimentos de condicionamiento farmacológico, se ha observado que algunas RCs son contrarias a la RIC y otras son similares (vease la tabla 1b).

La aparente discrepancia surge, según Eikelboom y Stewart (1982), con base en el sitio de acción de las drogas. Si la droga actúa estimulando receptores que inician una actividad del sistema nervioso central (SNC), la RC es idéntica a la RIC a causa de que los efectos de esta actividad del SNC constituyen la RIC. En contraste con esta situación, cuando la droga tiene su sitio de acción en algún sistema efector, la RC es contraria a la RIC a causa de que el efecto de la droga es el EIC dado que provoca una respuesta de equilibrio en el SNC. Esta respuesta constituye por lo tanto la RIC. Este punto de vista de las características de la RC debido al sitio de acción de las drogas es conciliatorio con la teoría de sustitución de estímulos propuesta inicialmente por Pavlov (1927). Sin embargo, algunos estudios que emplearon procedimientos y drogas similares han encontrado resultados contradictorios (Woods, Makous y Hutton, 1969 ; Siegel, 1972). Adicionalmente, Flaherty, Grigson y Brady (1987) sugieren que ambos tipos de respuestas se pueden obtener dependiendo de las características del ambiente de alojamiento habitual y del de entrenamiento.

En conclusión, las condiciones en las cuales surge un tipo particular de RC no son muy claras. No obstante, en algunos experimentos que utilizan drogas que desarrollan tolerancia, el resultado común ha sido la observación de una RC compensatoria a los efectos de la droga. Esta RC compensatoria es la piedra angular del modelo de condicionamiento de la tolerancia.

El modelo de aprendizaje asociativo de la tolerancia farmacológica ha encontrado apoyo substancial al manipular

parámetros que se sabe alteran la RC provocada en los procedimientos de condicionamiento que aquí he llamado tradicionales

1.- Especificidad situacional o efecto del contexto de la tolerancia farmacológica

demostrar que la tolerancia farmacológica depende de las señales que previamente se han asociado a las administraciones de una droga implica que la tolerancia no es una consecuencia inevitable de la estimulación farmacológica repetida sino que además es modulada por el contexto ambiental donde regularmente se administraba la droga. Así, la tolerancia se manifestará únicamente cuando la droga es administrada en presencia de las señales que usualmente predicen la ocurrencia de la droga. Esto es, la tolerancia se manifestará únicamente después de una administración esperada pero no después de una administración no esperada. Un experimento que demuestra lo anterior fue llevado a cabo por Siegel (1975b) quien empleó tres grupos de ratas que recibieron la misma dosis de sulfato de morfina en cuatro ocasiones con un intervalo de 48 horas. Durante la cuarta sesión se evaluó la sensibilidad al dolor después de la inyección de la droga, colocando a los sujetos en una superficie caliente (54.2 C) midiendo la latencia (en segundos) de la primera lamida a una de sus patas. Los grupos difirieron únicamente con respecto a las señales ambientales asociadas con la administración de morfina en las tres primeras sesiones.

El primer grupo (M-PC) estuvo bajo las mismas condiciones durante las cuatro sesiones. Es decir, después de cada administración subcutánea de 5 mg/kg de sulfato de morfina en un cuarto diferente al que originalmente habitaban, media hora más tarde, se colocaban en un recipiente caliente (54.2 C) y se media la latencia al efecto analgésico de la droga.

Un segundo grupo (M-PF) fue tratado igual que el grupo M-HP excepto que en las sesiones 1, 2 y 3 no fue colocado en la superficie caliente.

Un tercer grupo (M-CAJA) fue tratado igual que al grupo M-PC excepto que un conjunto de señales diferentes fue asociado con los efectos sistémicos de la droga durante las primeras tres sesiones. Esto es, la morfina fue administrada en la misma caja-hogar en el cuarto donde regularmente habitaban. En la cuarta sesión, la morfina se administró en el cuarto donde estaba el recipiente caliente.

Un cuarto grupo (S) fue similar al primer grupo solo que en lugar de administrar morfina se administró una solución salina.

Los resultados obtenidos con el grupo M-PC en las primeras tres sesiones fue como se esperaba. Es decir, se observaron latencias cada vez menores. Ya en la cuarta sesión de prueba, las ratas del grupo M-PF respondieron de manera similar que el grupo M-PC, evidenciando respuestas de latencia corta hacia la superficie caliente. Es de interés notar que estos grupos no difirieron respecto del grupo S en la cuarta sesión. Sin embargo, el dato de mayor interés fue el que evidenció el grupo M-CAJA, el cual no mostró respuestas de tolerancia a pesar de tener la misma

historia farmacológica de los grupos M-PC y M-PF.

Los resultados de este experimento confirman la importancia de las señales pre-droga asociadas a los efectos sistémicos de la morfina en el desarrollo de tolerancia.

Es de interés señalar que los tres primeros grupos no difirieron en el número de administraciones del sulfato de morfina, ni en el intervalo entre administraciones, por lo tanto se esperaría un decremento en responsabilidad similar en los tres grupos de acuerdo con las teorías fisiológicas o farmacológicas de la tolerancia.

Sin embargo, de acuerdo a la teoría del condicionamiento de la tolerancia, ésta resulta de la interacción entre una RC farmacológica, que es contraria en naturaleza a los efectos de los fármacos, y los efectos sistémicos del fármaco en cuestión. Para mostrar lo anterior, Siegel extendió las manipulaciones a los sujetos del grupo M-PC a una quinta sesión, la cual se llevó a cabo como las cuatro anteriores excepto que la sustancia administrada fue salina en lugar de la morfina. Siegel encontró que las ratas del grupo M-PC en esta quinta sesión exhibieron una respuesta hiperalgesica ante el ritual de la administración de la droga aun cuando este ritual no fue seguido por los efectos de la droga.

2.- Factores no farmacológicos que modifican la manifestación de la tolerancia farmacológica

El análisis asociativo puede ser confrontado con otras

interpretaciones de tolerancia. En muchas de ellas se enfatiza la contribución de factores neuroquímicos y fisiológicos en el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia. Sin embargo, el resultado de muchos experimentos indican que una gran variedad de manipulaciones no farmacológicas de las señales ambientales predictivas 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. En esta sección se presentará evidencia de manipulaciones no farmacológicas y su efecto modulador sobre la adquisición y 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 (1975b) 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 (1975b) 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 2 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 trató de manera similar que en las sesiones de condicionamiento, excepto que se le administró una solución salina en lugar de la 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 sin que fueran seguidas por los efectos sistémicos de la droga, evidenció una respuesta no tolerante. El grupo que no recibió tratamiento alguno durante estos 9 días, no mostró cambio alguno en 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 analgesiómetro que presiona una de las patas de la rata. El aparato está diseñado para que incremente automáticamente la presión a una tasa constante. Así, la presión aplicada antes que la rata retire su pata, proporciona una medida de la sensibilidad al dolor.

Dos grupos de ratas fueron probadas con este procedimiento después de recibir dosis equivalentes de morfina durante 12 sesiones. En 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 5 mg/kg de sulfato de morfina y media hora más tarde se evaluó el nivel de analgesia. Las sesiones fueron hechas diariamente con la excepción de un intervalo entre las sesiones 6 y 7 el cual 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 M-R-M o control continuó mostrando respuestas de retirada con latencias 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 ascendentes de morfina (5, 10, 20, 40, 75 y 150 mg/kg) en presencia de un ruido blanco de 60 db. Al tercero o grupo 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 la rutina 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 más tiempo después de la administración de la dosis letal, sugiriendo que el procedimiento de extinción moduló los efectos letales 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 una 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, solo que en lugar de la droga se administró salina. Un segundo grupo fue sometido solamente a una pre-exposición de las 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 más 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 la 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, hay 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 de reforzamiento continuo (vease a Mackintosh, 1974). Siegel investigó los efectos de este procedimiento sobre la adquisición de tolerancia al efecto analgésico y térmico de la morfina.

En el primer caso, 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 cual varió de una manera irregular. Los grupos difirieron únicamente en el tratamiento a que fueron sometidos durante este 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 salina. El segundo grupo (reforzamiento continuo) permaneció sin manipulación durante estos 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 éste 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 periodo 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, solo 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 hipertérmia inducida por la morfina decrementó 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 diferente preparaciones (vease a 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). De manera resumida, 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 apareamientos del compuesto con la administración de la droga mostraron evidencia de respuestas 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 usó el ruido de 85 db en el compuesto, el componente visual provocó menos tolerancia analgésica en comparación de cuando se usó 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, se refiere al bloqueo, el cual fué originalmente reportado por Kamin (1969) y consiste en que el 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. (vease a Mackintosh, 1974).

El estudio que demostró el fenómeno de bloqueo en la

adquisición de tolerancia hacia el efecto analgésico de la morfina fué conducido por Dafters, Hetherington y Mc Cartney (1983). El estudio consistió de 2 fases, en la primera sometieron a tres grupos de ratas a 6 inyecciones de 10 mg/kg de sulfato de morfina. Para un grupos A, las inyecciones de morfina fueron precedidas por presentaciones de una luz producida por una lampara 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 fué para el grupo B que recibió la morfina precedida por la luz. La evaluación de la analgesia fué llevada a cabo mediante la técnica del plato caliente.

Posteriormente, en la segunda fase los grupos A y C fueron sometidos a un conjunto de estímulos consistente 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 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 bloqueo 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.

3.- Tolerancia a los efectos de drogas no opiáceas

La sugerencia 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 permanecían en su cuarto-habitación donde cada una fue inyectada con salina sin medir su temperatura. Después de esta fase, todos los sujetos fueron sometidos al procedimiento de administración de alcohol y medición de la temperatura en su 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 de alcohol, implicando con ello que un mecanismo de aprendizaje puede mediar 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 dos grupos de rats 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

substancias 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 dos 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 la 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 del 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 obtubieron 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 les 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. Resultados paralelos a los anteriormente citados fueron reportados por Mansfield y Cunninham (1980), por lo que es razonable suponer que un mecanismo asociativo pavloviano también puede mediar la tolerancia hacia los efectos hipotérmicos del alcohol.

Recientemente se ha reportado que este mecanismo asociativo también media la tolerancia a los efectos catalepticos del haloperidol (Hinson, Poulos y Thomas, 1982 ; Poulos y Hinson, 1982), sedantes del pentobarbital (Hinson, Poulos y Cappell, 1982), anoréxicos de la anfetamina (Poulos, Wilkinson y Cappell, 1981), adípsicos de la escopolamina (Poulos y Hinson, 1984) y letales de la heroína (Siegel, Hinson, Krank y Mc Cully, 1982).

4.- Limitaciones y extensiones del modelo de condicionamiento de tolerancia

El modelo de condicionamiento de la tolerancia farmacológica propuesto por Siegel puede explicar los efectos de una gran variedad de manipulaciones ambientales sobre el desarrollo de tolerancia. Sin embargo, ciertos fenómenos no pueden ser fácilmente explicados por dicho modelo. Por ejemplo, el desarrollo de tolerancia en preparaciones de tejido aislado y mediante la implantación de pastillas debajo de la piel. La pre-exposición a la morfina no tiene efecto sobre el desarrollo posterior de la tolerancia (Siegel, Hinson y Krank, 1978); el empleo de dosis pequeñas de morfina (5 mg/kg) en la mayoría de los estudios donde se evalúa la participación de los procesos asociativos en la manifestación de tolerancia limita a estos estudios a dosis pequeñas del opiáceo. Además, los tratamientos conductuales atenuan pero no anulan el desarrollo de tolerancia (Siegel, 1977). Mas aún, se han reportado fracasos (Sherman, 1979 ; Sherman, Proctor y Strub, 1982).

No obstante estas limitaciones, la generalidad del modelo ha sido extendida a dos situaciones por demás interesantes.

La primera se refiere a la tolerancia cruzada. En un estudio de Cappell, Roach y Poulos (1981) un grupo de ratas se hizo tolerante al efecto hipotérmico del pentobarbital en un medio distintivo. Posteriormente, Las ratas fueron sometidas a una prueba de tolerancia cruzada al etanol. Los datos mostraron que la tolerancia cruzada se manifestó entre pentobarbital y el etanol, pero fué significativamente reducida si la prueba era llevada a cabo en un ambiente diferente a aquel donde la tolerancia al pentobarbital había sido adquirida.

La segunda se refiere al fenómeno de la inhibición de una RC. Hasta ahora el principal procedimiento empleado para estudiar la tolerancia farmacológica ha sido el de condicionamiento excitatorio, en el cual un EC se correlaciona positivamente con un EIC, de donde el organismo aprende que el EC predice confiablemente la ocurrencia del EIC.

Sin embargo, así como el organismo aprende que un evento señala la ocurrencia de otro evento, también puede aprender que un evento señala la ausencia de otro evento. A este último tipo de aprendizaje que se deriva de correlacionar negativamente un EC con un EIC se le ha denominado como aprendizaje inhibitorio. Es interesante señalar que aunque el interés general por la inhibición ha sido escaso, en la actualidad ha resurgido el interés por la investigación e incorporación de la inhibición a un esquema general de procesos asociativos, bajo el cual se hace evidente que un organismo puede aprender no únicamente relaciones

excitatorias, sino también inhibitorias entre los estímulos de su medio

La causa del excepticismo por la inhibición había sido por la dificultad de identificar a un inhibidor condicionado, ya que este no produce una RC observable. Además, en algunas ocasiones no se podía diferenciar un estímulo inhibitor de uno neutral, ya que ambos no producían respuestas observables. Sin embargo, el problema puede ser resuelto, si uno arregla la comparación de un inhibidor cuando el organismo está bajo los efectos de un estímulo excitatorio condicionado. Bajo estas circunstancias, un inhibidor condicionado reduce la excitación mientras que un estímulo neutral no.

La noción anterior incorpora la idea de que un inhibidor condicionado controla una tendencia opuesta a la controlada por un excitador condicionado como resultado de un procedimiento experimental (Rescorla, 1969).

Ahora bien, un modelo de condicionamiento de tolerancia como el propuesto por Siegel (1975b, 1983) el cual utiliza los principios del aprendizaje asociativo, debe incorporar evidencia empírica que demuestre que los procesos asociativos inhibitorios pueden intervenir en el fenómeno de tolerancia. Esta evidencia proporcionaría una mayor generalidad al modelo en particular y al condicionamiento de respuestas fisiológicas inducidas por drogas en general.

En este momento cabe aclarar que Pavlov (1927) en su trabajo teórico experimental contribuyó al estudio de la inhibición considerandola de dos tipos:

- a) Externa: considerada como la supresión de una RC por un estímulo novedoso.
- b) Interna o condicionada: la cual se origina a partir de correlacionar negativamente un EC con un EIC.

Y ambos tipos de inhibición han sido demostrados en la tolerancia farmacológica.

En el primer caso, Siegel y Sdao-Jarvie (1986) evaluaron la atenuación de la tolerancia hacia los efectos hipotérmicos del etanol por un estímulo novedoso. De manera breve, sometieron a un grupo de 10 ratas a 18 administraciones de 1 g/kg de etanol en un cuarto iluminado por una lampara roja de 40 W. Un segundo grupo fue tratado de manera similar al primero, excepto que se administró un volumen equivalente de una solución salina en lugar del etanol. De la sesión 13 a la 18 se llevó a cabo una prueba de inhibición externa. Durante estas se presentó un estímulo novedoso (destellos provenientes de una lampara estroboscópica) 20 minutos después de la inyección y se mantuvo por espacio de 20 minutos. En todas las sesiones del experimento se midió la temperatura corporal de cada sujeto cada 10 minutos (10 minutos antes de la administración de etanol o salina hasta 40 minutos después). Los resultados de este experimento mostraron el desarrollo de tolerancia al efecto hipotérmico del etanol en el primer grupo durante las primeras 13 sesiones. En las sesiones de prueba se encontró una atenuación significativa de la tolerancia ante el estímulo novedoso. Los autores sugieren que el efecto de un estímulo novedoso sobre la tolerancia establecida es paralelo a

las observaciones de Pavlov de inhibición externa de una RC establecida.

En el segundo caso, Siegel, Hinson y Krank (1981) llevaron a cabo una investigación en la cual intentaron demostrar que la tolerancia puede ser puesta bajo control de estímulos inhibitorios. Durante la fase inicial del estudio, cinco grupos de ratas fueron sometidos a diferentes condiciones. Un primer grupo fue sometido a apareamientos de una luz con los efectos de 5 mg/kg de sulfato de morfina. Un segundo grupo fue sometido a la misma experiencia que el primer grupo, a excepción de que los eventos nunca fueron apareados. Esto es, la morfina se administró 4 horas después de la presentación de la luz. Un tercer grupo recibió únicamente la presentación de la luz. Un cuarto grupo solo recibió la administración de la morfina. Por último, un quinto grupo no recibió presentaciones de la luz ni administraciones de la morfina. Este tipo de procedimiento fue llevado a cabo diariamente durante 15 días.

En la segunda fase del experimento, se evaluó el desarrollo de tolerancia al efecto analgésico de la morfina. Cada uno de los sujetos fue sometido a la administración de la morfina en presencia de la luz (EC) y posteriormente fueron sometidos a estimulación nociceptiva colocandolos en una placa caliente. Esto se hizo una vez al día durante tres días consecutivos.

Los resultados demostraron que el segundo grupo llegó a ser tolerante a los efectos analgésicos de la morfina más lentamente que los otros grupos los cuales no fueron sometidos a correlaciones negativas. Los autores concluyeron que la

adquisición retardada de tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina es una prueba de que la tolerancia farmacológica es controlada también por ECs inhibitorios.

Cabe señalar que Rescorla (1969) consideró necesario emplear dos tipos de pruebas para demostrar que un EC es un inhibidor condicionado. Las pruebas son: de retardo, en la cual el condicionamiento de una RC excitatoria es más lento a un EC inhibidor que a un estímulo nuevo. Esta prueba fue la que emplearon Siegel y cols (1981). En el segundo tipo de prueba, llamada de sumación, la presentación simultánea de un EC inhibidor con un EC excitador resulta en una respuesta más débil que cuando se presenta el EC excitatorio solo, o cuando el inhibidor se presenta en compuesto con un estímulo novedoso.

Aunque estos métodos son suficientes para identificar a un estímulo como inhibidor condicionado, Rescorla (1971) sugirió una tercera prueba para proporcionar evidencia adicional de la presencia de inhibición. En esta prueba conocida como supercondicionamiento, el estímulo supuestamente inhibitorio se presenta en compuesto con un estímulo neutral y este compuesto es reforzado. Si el estímulo es verdaderamente un inhibidor, entonces el condicionamiento al estímulo neutral será mayor comparado con grupos control.

El interés de la presente investigación fue extender la demostración de que la tolerancia farmacológica puede ser puesta bajo control de ECs inhibitorios, utilizando los procedimientos de sumación y de supercondicionamiento, en un intento por demostrar que este proceso se puede obtener en tolerancia farmacológica, y

que exhibe las mismas propiedades que se han manifestado en paradigmas tradicionales (véase a Mackintosh, 1974 y a LoLordo y Fairless, 1985). Tal demostración haría evidente efectos dramáticos que no pueden ser explicados a partir de teorías que enfatizan manipulaciones farmacológicas. Ya en un estudio preeliminar Siegel, Hinson y Krank (1981) reportaron el retardo de la adquisición de tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina. Sin embargo, ellos utilizaron un procedimiento explícitamente sin aparear para generar inhibición. En el presente estudio se empleo un procedimiento que fué llamado por Pavlov (1927) de inhibición condicionada. En este procedimiento existen dos tipos de ensayos: en el primero, se presenta un estímulo (A+) que es seguido por la ocurrencia del EIC. El segundo tipo de ensayo consiste en presentar al estímulo A+ en compuesto con otro estímulo (X-) y el compuesto AX no es seguido por el EIC. A partir de este procedimiento el estímulo X- adquirirá propiedades inhibitorias que se detectaron utilizando pruebas diferentes a la utilizada por Siegel y cols (1981), en un intento por obtener una mayor evidencia empírica que apoye la noción de que la tolerancia puede ser puesta bajo control de ECs inhibitorios.

En resumen, el objetivo general del presente estudio fué la de extender la demostración de que la tolerancia farmacológica puede ser puesta bajo control de estímulos condicionados inhibitorios.

Para cumplir el objetivo general se plantearon los siguientes objetivos particulares:

- a) Emplear un procedimiento de inhibición condicionada para generar la inhibición.
- b) Emplear dos pruebas para detectar la inhibición

i.- Sumación

ii.- Supercondicionamiento

Para cumplir con los objetivos arriba mencionados se llevaron a cabo dos experimentos, en uno de ellos se evaluó la inhibición condicionada a partir de la prueba de sumación y en el otro, se utilizó la prueba de supercondicionamiento. En ambos experimentos se utilizó como EIC una droga anticolinérgica, la escopolamina, la cual produce un efecto adípsico substancial en ratas privadas de agua.

V.- METODO GENERAL

Sujetos:

Se utilizaron 60 ratas machos Long-Evans de 250-300 g. provenientes del Bioterio General de la ENEP-Iztacala, alojadas individualmente en cajas-hogar de acrílico, privadas de agua por 20 horas. La comida siempre estuvo disponible, excepto durante media hora antes del comienzo de la sesión experimental hasta media hora después de terminada la sesión.

Materiales y droga:

El material para los dos experimentos consistió en un generador de tonos y ruido blanco elaborado en la ENEP-Iztacala, esencia de almendras (Mc Cormick) diluida en agua en una concentración al 10%, una solución salina al 0.9%. La droga utilizada fue bromhidrato de escopolamina en presentación de ampollitas de 0.5 mg en 1 ml (Burroughs Wellcome). La dosis usada a través del estudio fue de 0.6 mg/kg y fue elegida porque en otros estudios se ha demostrado que es efectiva en producir un efecto adípsico substancial en ratas privadas de agua (Poulos y Hinson, 1984 ; Stein, 1963).

Diseño:

Pre-entrenamiento. Antes de comenzar cada uno de los dos

experimentos, a todos los sujetos se les restringió el consumo de agua a un periodo de 30 minutos al día durante dos semanas. Esto se hizo con la finalidad de habituar a los sujetos a beber agua, únicamente durante los 30 minutos diarios.

Posteriormente, los sujetos fueron divididos en 3 grupos de 10 ratas en cada uno de los dos experimentos, de acuerdo al consumo de agua del último día de la fase de pre-entrenamiento. En ambos experimentos, la sesión experimental comenzó pesando a los sujetos en el bioterio y posteriormente se trasladó a los sujetos a un cuarto experimental de 2 x 6 m. iluminado por dos focos de 100 W cada uno, donde recibieron 17 administraciones intraperitoneales (ip) de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina en días alternados en presencia de una señal particular (por ejemplo, ruido blanco) y 30 minutos más tarde tuvieron acceso a una botella con agua durante 30 minutos. Después de este periodo de consumo de agua, se regresó a todos los animales al bioterio donde 4 horas después de la administración de la escopolamina se les permitió el acceso al agua durante 30 minutos. Durante los días en que no se administró la droga, los sujetos recibieron administraciones de una solución salina en presencia de un compuesto de señales en el cuarto experimental y 30 minutos más tarde tuvieron acceso a una botella con agua durante 30 minutos. Después de este periodo de consumo de agua, se regresó a los animales al bioterio donde 4 horas después de la administración de la solución salina, se les permitió el acceso al agua durante 30 minutos.

Las señales (ruido blanco, tono y esencia de almendras)

se presentaron en el cuarto experimental 15 minutos antes de la administración de la escopolamina o la solución salina y estuvieron presentes hasta que terminó la sesión experimental.

Variable dependiente:

La cantidad de agua consumida durante los 30 minutos después de la inyección de escopolamina fue la variable dependiente que se midió a lo largo de los experimentos.

Análisis de datos:

Los resultados de estos experimentos fueron analizados por medio de un Análisis de Varianza (F) y las comparaciones entre grupos fueron analizadas post hoc con la prueba para muestras relacionadas t de Student y con la prueba para muestras independientes Newman Keuls. El nivel de rechazo del error tipo I fue $p < 0.05$.

Experimento 1a

En la actualidad hay considerable evidencia que muestra que la tolerancia farmacológica no es una consecuencia inevitable de las administraciones repetidas de una droga, sino que también los mecanismos de aprendizaje pavloviano pueden influir en la adquisición y desarrollo de tolerancia hacia las drogas. Siegel (1975b, 1977) demostró que la tolerancia se manifestaba en su

maximo nivel únicamente cuando a un organismo se le administraba la droga en presencia de las señales que en el pasado habían estado presentes en el momento de la estimulación farmacológica.

Sin embargo, el apoyo empírico para esta noción ha estado restringido a estudios de aprendizaje excitatorio. Es decir, cuando un organismo aprende que un EC señala la ocurrencia de un EIC. Pero como se mostro anteriormente, los organismos también son capaces de aprender que un EC señala la ausencia del EIC. Por lo que es razonable suponer que este aprendizaje puede darse cuando se emplean como EIC, drogas que desarrollan tolerancia. De hecho, Siegel y cols. (1981) demostraron utilizando una prueba de retardo, que los efectos de un EC inhibitor era retardar la adquisición de una RC compensatoria a los efectos analgésicos de la morfina.

Sin duda esto demostró que la tolerancia farmacológica puede se puesta bajo control de ECs inhibitorios. No obstante, es interesante preguntarse si una RC compensatoria puede ser afectada cuando se presenten simultaneamente, el EC que la elicitó y un EC inhibitorio. Por lo que el interés principal del presente experimento fué evaluar los efectos de un EC inhibitorio sobre la RC compensatoria en ratas tolerantes a los efectos adípsicos de la escopolamina.

Una predicción derivada de un análisis asociativo para este experimento, sería que en la última de una serie de administraciones de escopolamina en presencia de una señal (A) que confiablemente predice la ocurrencia de la droga se observaría el desarrollo de tolerancia al efecto adípsico de la escopolamina.

Sin embargo, si también se suma a la señal A la presencia de una señal X- inhibitoria, el efecto que se observaría sería la reinstalación del efecto típico de la droga. Este efecto ha sido observado aumentando la dosis de la droga (Goldstein y cols., 1974). Sin embargo, lo importante del presente experimento sería que se obtendría con una manipulación no farmacológica.

Procedimiento:

FASE 1: Condicionamiento inhibitorio. En esta fase, todos los sujetos fueron sometidos a tres tipos de ensayos. Para el grupo X inhibitorio (X-INH), en el ensayo 1, se les sometió a apareamientos de un ruido blanco de 75 db y los efectos sistémicos de una inyección i.p. de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina. En el ensayo 2, se les sometió a apareamientos de un compuesto de estímulos (ruido blanco de 75 db-olor de esencia de almendras) y la administración de un volumen equivalente de una solución salina. Para el ensayo 3, los sujetos de este grupo fueron sometidos a apareamientos de un tono de 1800 Hz de 75 db y los efectos sistémicos de una inyección ip de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina. El cuarto día fue de descanso y los sujetos no fueron retirados del bioterio, permitiéndoseles únicamente el acceso al agua durante 30 minutos.

Para el grupo X excitador (X-EXC), el ensayo 1 fue idéntico al ensayo 1 del grupo X-INH. Durante el ensayo 2, los sujetos fueron sometidos a apareamientos de un compuesto de estímulos (ruido blanco de 75 db-olor de esencia de almendras) con

los efectos sistémicos de una inyección i.p. de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina. El ensayo 3 fué idéntico al ensayo 3 del grupo X-INH. Entre ensayo y ensayo hubo un día de descanso, permaneciendo los sujetos en el bioterio donde se les permitió el acceso al agua durante 30 minutos.

Para el grupo X neutral (X-NEU), el ensayo 1 consistió en someter a los sujetos a la presentación de un ruido blanco de 75 db seguido por la administración de un volumen equivalente de una solución salina. En el ensayo 2, los sujetos fueron sometidos a apareamientos de un tono de 1800 Hz de 75 db y los efectos sistémicos de una inyección i.p. de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina. Durante el ensayo 3, los sujetos fueron sometidos a apareamientos de un compuesto de estímulos (ruido blanco de 75 db-olor de esencia de almendras) con la administración de un volumen equivalente de una solución salina.

Los sujetos de todos los grupos recibieron durante esta fase 15 administraciones de escopolamina de manera alternada. Es decir, un día sí y otro no. De esto se deriva que los sujetos tuvieron la misma historia farmacológica, pero historias conductuales diferentes.

FASE 2: Prueba de que el tono es un excitador condicionado. Los sujetos de todos los grupos fueron sometidos a la presentación de un tono de 1800 Hz de 75 db y la administración de una inyección i.p. de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina.

FASE 3: Prueba de sumación. Después de un día de descanso entre la fase 2 y la fase 3, los sujetos de todos los grupos fueron sometidos a la presentación conjunta del tono de 1800 Hz

(excitador condicionado) y el olor de esencia de almendras (inhibidor condicionado) seguidos por la administración de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina.

La Tabla 2 resume el diseño que se empleo en este experimento.

Resultados y discusión

Los resultados de la fase inicial del experimento ya son mostrados en la figura 1, en la cual se puede ver en las barras blancas que los animales de los grupos X-INH, X-EXC y X-NEU consumieron 16.7, 16.0 y 16.4 ml de agua respectivamente en el último día de la fase de pre-entrenamiento. Un análisis de varianza no detectó diferencias significativas de consumo entre estos grupos, $F(2,27)=0.11$, $p>0.05$.

Las barras con líneas diagonales en la figura 1 muestran que cuando se administró por primera ocasión la escopolamina en presencia del ruido blanco, los sujetos de los grupos X-INH y X-EXC redujeron su consumo de agua a 5.1 y 1.9 ml respectivamente, lo cual evidenció el efecto adípsico de la escopolamina. Las barras negras muestran un efecto similar cuando se administró por primera ocasión la escopolamina en presencia del tono. El análisis de varianza de estos últimos datos indicó diferencias en el consumo de agua entre esta ocasión y el último día de la fase de pre-entrenamiento, $F(7,72)=35.73$, $p<0.05$.

Con la exposición repetida a la escopolamina, el consumo de agua de los tres grupos retornó a niveles cercanos a los

consumidos durante el último día de la fase de pre-entrenamiento. Lo cual se muestra con las barras blancas de la figura 2. Un análisis de varianza no mostró diferencias significativas entre los grupos, $F(2,27) = 3.07$, $p > 0.05$. Esto demuestra claramente el desarrollo de tolerancia a los efectos adípsicos de la escopolamina.

Sin embargo, los datos de mayor interés en el presente experimento, fueron obtenidos en la prueba de sumación y que se muestran con las barras de líneas diagonales en la figura 2. Claramente, la manifestación de la tolerancia hacia los efectos adípsicos inducidos por la escopolamina fué reducida por la presencia adicional de la señal correlacionada negativamente con la escopolamina en el grupo X-INH. Esto es, los animales de este grupo redujeron significativamente su consumo de agua durante la prueba de sumación en comparación con el último día en que se administró la escopolamina en presencia del tono, $t(18) = 7.59$, $p < 0.05$.

Es importante señalar que este efecto ha sido encontrado aumentando la dosis del fármaco en cuestión (Goldstein y cols, 1974). Sin embargo, en el presente experimento la dosis de la escopolamina nunca se incrementó, lo que nos permite suponer que la manifestación de la RC compensatoria que es responsable, al menos parcialmente, de la tolerancia farmacológica, se ve reducida por la presencia de un EC inhibitorio, observandose así, los efectos iniciales de la escopolamina.

En la misma grafica 2 se puede observar que los grupos X-EXC y X-NEU redujeron significativamente su consumo de agua

durante la prueba de sumación, $t(18)=3.94$, $p<0.05$. No obstante, cabe aclarar que el consumo de agua del grupo X-INH fué significativamente menor que el de los grupos X-EXC y X-NEU (Newman Keuls). La comparación de consumo de agua de los grupos X-EXC y X-NEU no mostró diferencias significativas (Newman Keuls). En resumen, el patron de los resultados en la prueba de sumación en este experimento, fué la reducción significativa en el consumo de agua de los tres grupos, comparados con el último día de administración de la escopolamina en presencia del tono. Sin embargo, el consumo de agua del grupo X-INH fué mucho menor, por lo que es posible suponer que la esencia de almendras adquirió propiedades inhibitorias en el grupo X-INH.

Experimento 1b

Muchos experimentos han demostrado que la tolerancia farmacológica es modulada por la historia asociativa de las señales situacionales que coinciden con la administración de la droga (vease a Poulos, Minson y Siegel, 1981).

El elemento crítico en esta noción, es que las señales situacionales llegan a provocar una RC compensatoria o antagonica que atenúa los efectos sistémicos de la droga. En algunos experimentos se ha demostrado la existencia de esta RC compensatoria al inyectar un placebo a animales tolerantes a una droga en presencia de la señales situacionales que predicen confiablemente la ocurrencia de la droga (Siegel, 1975b, 1977).

Poulos y Hinson (1984) utilizaron una estrategia

diferente para hacer evidente una RC compensatoria en ratas tolerantes a los efectos adípsicos de la escopolamina. Brevemente, sometieron a un grupo de ratas a la administración de escopolamina en presencia de señales situacionales en varias ocasiones, y posteriormente, en una sesión de prueba se les administró fenobarbital (una droga que incrementa el consumo de agua) en presencia de las señales que regularmente precedían la administración de la escopolamina. Los resultados obtenidos mostraron un incremento del 30% en el consumo de agua en esta situación, comparado con otros grupos a los cuales se les administró el fenobarbital, pero que no tenían la historia de asociaciones de señales situacionales-escopolamina.

Sin embargo, esta evidencia puede parecer limitada porque en el experimento de Poulos y Hinson no hubo una prueba de especificidad situacional. Esto es, ellos nunca administraron el fenobarbital en ausencia de las señales situacionales. Por lo que el presente experimento intenta extender las observaciones de Poulos y Hinson a una situación donde se evalúa la presencia de una RC compensatoria, administrando una solución salina tanto en presencia como en ausencia de señales situacionales que están relacionadas con la administración de escopolamina.

Procedimiento:

Después de la prueba de sumación del experimento 1a, los sujetos de los grupos X-INH y X-NEU tuvieron un día de descanso y posteriormente se les administraron 2 inyecciones ip de 0.6 mg/kg

de bromhidrato de escopolamina de acuerdo al orden establecido en la tabla 2. El propósito de esto fue estabilizar la ejecución de los animales en ambos grupos. Así, el procedimiento fue idéntico al utilizado en la fase 1 del experimento 1a.

Prueba placebo: Un día después de la fase de estabilización, los grupos fueron divididos en dos y la mitad de cada grupo fue conducido al cuarto experimental donde recibió una inyección i.p. de una solución salina en presencia de un tono de 1800 Hz de 75 db para el grupo X-INH y un ruido blanco de 75 db para el grupo X-NEU, y 30 minutos después se les permitió el acceso al agua por espacio de 30 minutos. Posteriormente, a la otra mitad también fue llevada al cuarto experimental y se le administró una inyección i.p. de una solución salina en ausencia de cualquier señal, 30 minutos más tarde se le permitió el acceso al agua por espacio de 30 minutos. Al día siguiente la secuencia fue invertida.

Resultados y discusión

Los resultados del presente experimento se muestran en la figura 3. Puede ser notado que los animales del grupo X-INH, consumieron 15.8 ml en promedio el día en que se administró la solución salina en ausencia de cualquier señal. Sin embargo, cuando estos mismos sujetos fueron confrontados con el tono seguido por la administración de salina, los sujetos consumieron 21.5 ml en promedio. Es decir, 31.3% más que en ausencia del tono, $t(18)=6.64$, $p<0.05$. Estos datos proporcionan evidencia adicional que una respuesta polidípica subyace a la tolerancia a los

efectos adípsicos de la escopolamina, desde que el grupo X-NEU consumió una cantidad de agua similar en presencia y en ausencia de una señal que nunca había estado correlacionada con la escopolamina, $t(18)=1.09$, $p>0.05$. Es interesante señalar que ambos grupos tenían la misma historia farmacológica de administraciones de escopolamina, pero diferían en cuanto a la historia conductual. Esto es, el grupo X-INH, cuando fué confrontado con el tono, los animales esperaban la administración de la escopolamina, pero en su lugar recibieron un placebo, manifestando una RC contraria a los efectos de la escopolamina. Por su parte, el grupo X-NEU, cuando fué confrontado con un ruido blanco, los sujetos de este grupo no esperaban la administración de escopolamina. Por eso, a pesar de que también recibieron la administración de un placebo, su consumo no varió en comparación con la ausencia del ruido blanco, proporcionando evidencia de que la RC compensatoria es específica a las señales situacionales que en el pasado han estado asociadas a la administración de la droga.

Experimento 2

Rescorla (1969) sugirió dos pruebas que son necesarias para demostrar que un estímulo correlacionado negativamente con el EIC tiene propiedades inhibitorias (EC-). Dichas pruebas parecen ser en si mismas suficientes para detectar a un inhibidor condicionado. Sin embargo, el mismo Rescorla (1971) sugirió una prueba adicional acerca de un inhibidor condicionado. En esta prueba llamada de supercondicionamiento, se presenta un EC-

putativo en compuesto con un estímulo neutral y son seguidos por el EIC. Si el EC- es en verdad un inhibidor condicionado, entonces el condicionamiento al estímulo neutral será mayor en comparación con grupos control. La lógica que subyace a esta suposición es similar a la del bloqueo. Se recordará que en este procedimiento los sujetos son inicialmente expuestos a apareamientos de una señal A (un tono, por ejemplo) con un EIC. Posteriormente, la señal A se presenta en compuesto con una nueva señal X (una luz, por ejemplo) y este compuesto es seguido por el mismo EIC. El resultado de este procedimiento es que el tono bloquea o interfiere con el condicionamiento de la luz. Kamin (1969) interpretó estos resultados diciendo que el estímulo agregado X (la luz) es redundante puesto que la señal A (el tono) predice confiablemente la ocurrencia del EIC. Rescorla (1971) demostró la existencia de un fenómeno semejante a éste aunque en condicionamiento inhibitorio. En este procedimiento el entrenamiento inicial de la señal A consiste en correlacionarla negativamente con la presentación del EIC. Es decir, esta señal predice la ausencia del EIC. El entrenamiento posterior es igual al caso del bloqueo. El resultado de este procedimiento es que el condicionamiento de la señal X es facilitado ya que los sujetos no esperan la ocurrencia del EIC cuando la señal A se presenta.

Una implicación para este experimento sería que si un tono y un olor son presentados como compuesto que señala la presencia de los efectos sistémicos de la escopolamina, el condicionamiento sería mayor si el olor es un inhibidor en comparación con grupos donde el olor no sea un inhibidor.

El propósito del presente experimento fue evaluar los efectos de un EC- derivado de un procedimiento inhibitorio sobre la RC compensatoria en ratas tolerantes a los efectos adípsicos de la escopolamina, utilizando la prueba de supercondicionamiento para la detección de inhibición condicionada.

Metodo

Sujetos:

Se utilizaron 30 ratas machos Long-Evans de 250-300 g. mantenidas bajo las mismas condiciones que en el experimento 1a.

Materiales y droga:

Se emplearon los mismos materiales y droga que en el experimento 1a.

Procedimiento:

FASE 1: Condicionamiento inhibitorio. Esta fase fue idéntica a la fase 1 del experimento 1a, a excepción de que el tono nunca se presentó y que se administraron 13 inyecciones ip de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina de manera alternada. Además, las administraciones de escopolamina al grupo X-NEU fueron llevadas a cabo en el bioterio y en ausencia de cualquier señal.

FASE 2: Condicionamiento excitatorio al estímulo neutral. Los

sujetos de todos los grupos fueron sometidos a la presentación conjunta de la esencia de almendras (inhibidor condicionado) y un tono de 1800 Hz de 75 db (estímulo neutral) seguidos por la administración de una inyección ip de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina.

Todos los animales recibieron durante esta fase, 3 administraciones de escopolamina de manera alternada. Es decir, un día si y otro no. Durante los días en que no se administró la droga, los sujetos permanecieron en el bioterio permitiéndoseles el acceso al agua por 30 minutos.

FASE 3: Prueba de supercondicionamiento. Después de un día de descanso entre la fase 2 y la fase 3, los sujetos de todos los grupos fueron sometidos a la presentación de un tono seguido por la administración de una inyección de 0.6 mg/kg de bromhidrato de escopolamina. Esto se hizo en una sola ocasión.

La tabla 3 resume el diseño para este experimento.

Resultados y discusión

Los resultados de la fase inicial del experimento 2 son mostrados en la figura 4, en la cual se puede ver en las barras blancas que los animales de los grupos X-INH, X-EXC y X-NEU consumieron 16.5, 16.8 y 16.4 ml de agua respectivamente en el último día de la fase de preentrenamiento. Un análisis de varianza indicó que no hubo diferencias significativas de consumo en esta ocasión, $F(2,27)=0.73$, $p>0.05$.

Las barras con líneas diagonales muestran que cuando se

administró por primera ocasión la escopolamina en presencia de las señales situacionales, los sujetos de los grupos X-INH y X-EXC redujeron su consumo de agua a 0.7 y 2.5 ml respectivamente, lo cual evidenció el efecto adípsico de la escopolamina. Un análisis de varianza indicó diferencias significativas en el consumo de agua entre esta ocasión y el último día de la fase de preentrenamiento, $F(4,45)=450.8$, $p<0.05$.

Sin embargo, los datos de mayor interés para el presente experimento se muestran en la figura 5. Del lado izquierdo se observan los resultados de los tres ensayos del condicionamiento a una señal nueva (tono), cuando ésta se presentó en compuesto con la esencia de almendras que había sido correlacionada de diferentes maneras con la escopolamina a través de los tres grupos.

Del lado derecho se muestran los resultados cuando se presentó el tono seguido por la administración de la escopolamina. Como puede ser notado, los grupos difirieron en su consumo de agua en esta ocasión, $F(2,28)=11.92$, $p<0.05$.

Cabe señalar que los animales del grupo X-INH, consumieron significativamente menos agua que el grupo X-EXC (Newman keuls) y que el grupo X-NEU (Newman Keuls). Sin embargo, el consumo de los grupos X-EXC y X-NEU no difirió significativamente (Newman Keuls).

Los datos anteriores no apoyan la hipótesis del supercondicionamiento a un estímulo nuevo después del entrenamiento inhibitorio en la tolerancia a los efectos adípsicos de la escopolamina. Veamos en detalle porque. En el

supercondicionamiento, un EC- se presenta en compuesto con un estímulo neutral y este compuesto de estímulos es seguido por el EIC. Si el EC- es un inhibidor condicionado, entonces el condicionamiento del estímulo neutral será mayor en comparación con grupos control. En este experimento, si el tono (estímulo neutral) en el grupo X-INH adquirió un mayor condicionamiento, entonces debería haber sido capaz de provocar respuestas compensatorias intensas, es decir respuestas polidípsicas que atenuarían e incluso rebasarían los efectos adípsicos de la escopolamina. Por lo tanto, los sujetos deberían de beber más agua que los sujetos que son confrontados con una señal que no provoca RCs compensatorias tan fuertes. Es importante señalar que los datos de este experimento muestran un patron opuesto a lo arriba mencionado. Una posible explicacion de este patron es que durante los ensayos de la fase 2, la presentación del supuesto inhibidor condicionado en combinación con el estímulo neutral seguidos por la administración de la escopolamina, fueron insuficientes para que el tono adquiriera mayor condicionamiento por la presencia de la esencia de almendras. Si observamos la figura 5 del lado izquierdo podemos percatarnos de que en el primer ensayo los tres grupos no difirieron. Sin embargo, en el ensayo 2 el grupo X-INH mostró un decremento en el consumo de agua y en el tercer ensayo una recuperacion de este decremento. Probablemente si se hubiera continuado con los ensayos, este decremento hubiera desaparecido y aun más la recuperación hubiera sobrepasado al consumo de los grupos X-EXC y X-NEU que no mostraron cambio alguno durante los tres ensayos.

VI.- DISCUSION GENERAL

Los resultados de los dos experimentos muestran algunos datos de interés para la noción de que el aprendizaje asociativo modula la manifestación de la tolerancia farmacológica a los efectos de algunas drogas.

El modelo que integra la relación entre los principios del aprendizaje y los de la farmacología sostiene que la tolerancia es consecuencia de que las señales contextuales que en el pasado habían estado relacionadas con la administración de la droga, provocan alguna RC compensatoria o antagonica que atenúa los efectos de la droga cuando esta es administrada en presencia de dichos estímulos contextuales. Los resultados que aquí se reportan apoyan y extienden estas ideas al aprendizaje inhibitorio.

Considerese primero el desarrollo de tolerancia. En los experimentos 1a, 1b y 2 se utilizo la escopolamina, una droga anticolinérgica cuya administración inicial y aguda produce un efecto adípsico substancial en ratas privadas de agua (Stein, 1963). Este efecto se observó en los experimentos 1a y 2 cuando la droga fué administrada por primera ocasión. No obstante, si la droga se administra periódica y repetidamente se puede observar tolerancia al efecto adípsico (Poulos y Hinson, 1984). Este último efecto se pudo observar en el experimento 1a (vease la figura 2).

Algunos estudios (vease la revisión de Siegel, 1983) han evaluado la importancia de las señales contextuales en la

manifestación de la tolerancia farmacológica, utilizando una prueba de especificidad situacional. Esto es, después de una historia de apareamientos de las señales contextuales y la droga, someten a la mitad de los sujetos de un grupo a la administración de la droga en presencia de esas señales y a la otra mitad de sujetos se le administra la droga en ausencia de las mismas señales. El resultado común ha sido que la tolerancia farmacológica solo se observa en los sujetos a los cuales se les administró la droga en presencia de las señales pre-droga. Aun cuando en los experimentos 1a y 2 de la presente investigación no se utilizó una prueba de especificidad situacional de la tolerancia a los efectos adípsicos de la escopolamina, se pueden hacer algunas conjeturas indirectas que indican que hubo un control situacional sobre la manifestación de la tolerancia.

Primero, en la prueba de sumación del experimento 1a se observó que los efectos de presentar la esencia de almendras sobre la actividad adípsica de la escopolamina cuando ésta fue administrada en presencia de señales que regularmente predicen los efectos de la droga, fueron diferentes en los tres grupos dependiendo de la historia de condicionamiento de la esencia de almendras. Desde un punto de vista farmacológico, la manifestación de la tolerancia en los tres grupos debería de ser la misma ya que estos grupos tuvieron la misma historia farmacológica, sin embargo, los datos mostraron lo contrario. En el caso del grupo X-INH la esencia de almendras que se había correlacionado negativamente con la administración de la escopolamina su efecto fue de reducir la manifestación de la tolerancia. Esto es,

controló una tendencia opuesta a la controlada por el tono. En el caso de los grupos X-EXC y X-NEU, la esencia de almendras también tuvo un efecto reductor de la tolerancia. Sin embargo, la diferencia es que en el grupo X-INH el efecto reductor fue significativamente mayor, por lo que se puede considerar que el control situacional de la esencia de almendras fue de naturaleza inhibitoria y que no solo la especificidad situacional se obtiene en el condicionamiento excitatorio sino también en el caso del condicionamiento inhibitorio.

Segundo, en el experimento 1b los efectos de administrar una sustancia inerte como la solución salina tuvo efectos diferenciales dependiendo si se administró ante una señal o en su ausencia. En el caso del grupo X-NEU no se observaron efectos ya que el ruido blanco nunca había precedido a la administración de la escopolamina, pero en el caso del grupo X-INH los efectos esperados solo se observaron cuando la sustancia inerte se administró en presencia y no en ausencia de una señal (tono) que en el pasado había estado relacionada con la administración de la escopolamina. Lo que demuestra la especificidad situacional de una RC compensatoria.

En forma breve se puede decir que la especificidad situacional de la manifestación de la tolerancia fue observada en estos experimentos.

Consideremos ahora la demostración de que la tolerancia a los efectos adípsicos de la escopolamina puede ser puesta bajo control de ECs inhibitorios. Rescorla (1969) sugirió que un EC-inhibitorio controla una tendencia opuesta a la controlada por un

EC+ excitatorio. Si el EC+ incrementa la probabilidad de que se produzca una RC, el EC- decrementa esta probabilidad. Un método para medir la inhibición condicionada es presentar el supuesto EC- en combinación con un EC+, si la presentación de ambos estímulos produce un decremento en la RC en comparación con la producida por el EC+ solo, entonces el EC- es un inhibidor condicionado. En el experimento 1a de la investigación que aquí se reporta se utilizó este método para evaluar las propiedades inhibitorias de la esencia de almendras después de correlacionarla de diferentes maneras en los tres grupos. En todos los grupos la esencia de almendras se presentó en combinación con el tono el cual fue un EC+. Los sujetos del grupo X-INH manifestaron una reducción de la tolerancia a los efectos adípsicos de la escopolamina. Desde la perspectiva del modelo propuesto por Siegel (1975b, 1983) el tono provocaría RCs compensatorias o antagonicas que atenuarían los efectos incondicionados de la droga. Al presentarse en conjunto con el tono, la esencia de almendras redujo la probabilidad de la manifestación de las RCs compensatorias, por lo cual se hicieron manifiestos los efectos incondicionados de la escopolamina. En otras palabras, la esencia de almendras fue capaz de reinstalar los efectos iniciales de la escopolamina en el grupo X-INH. Esto es interesante porque desde una perspectiva farmacológica, este efecto solo se puede obtener incrementando la dosis de la droga (Goldstein y cols, 1974). Lo importante de este grupo es que la reinstalación de los efectos iniciales de la escopolamina se obtuvieron con un procedimiento de aprendizaje inhibitorio. Esta conclusión pudiera parecer limitada ya que los grupos X-EXC y

X-NEU también redujeron la manifestación de tolerancia a los efectos adípsicos de la escopolamina. No obstante, esta reducción fue significativamente más pequeña que la reducción del grupo X-INH. Además, los grupos X-EXC y X-NEU no mostraron diferencias significativas entre ellos durante la prueba de sumación, lo que nos permite suponer que la reducción de la tolerancia en los grupos X-EXC y X-NEU pudo deberse a otros factores. Primero, la reducción de tolerancia en todos los grupos puede deberse a que los animales pueden percibir a un EC compuesto (tono más esencia de almendras) de un modo diferente que a sus elementos aislados, aun cuando perciba características de los elementos (Razran, 1965; Rescorla, 1972). Así, si la presentación del compuesto de estímulos, aunque ya experimentados por separado, tono más esencia de almendras fue percibido como un estímulo diferente, pudo haber inhibido la manifestación parcial de las RCs compensatorias por medio de inhibición externa. En otras palabras, cuando se presentaron en conjunto tono y esencia de almendras los animales percibieron de ese compuesto, las características de un elemento (tono) que elicitó RCs compensatorias. Sin embargo, también percibieron a ese compuesto como una señal diferente la cual inhibió parcialmente la manifestación de RCs compensatorias.

El elemento crítico en la manifestación de tolerancia a algunas drogas, desde el punto de vista de Siegel (1975b, 1983) es precisamente la provocación de RCs compensatorias por las señales que en el pasado han estado relacionadas con la administración de la droga. La evaluación de la RC puede proceder de varias formas. En una de ellas, la RC se detecta durante el intervalo EC-EIC. En

otra, se ha sugerido que la RC no es fácilmente detectable en algunos sistemas de Rs y lo que se hace es presentar las señales pre-droga usuales y administrar una droga que provoque una RIC similar a la provocada por las señales pre-droga. Bajo estas condiciones, el efecto observado es mucho mayor si solo se administra la droga sin las señales pre-droga usuales (Hinson, Poulos y Cappell, 1982 ; Poulos y Hinson, 1984). La última prueba es presentar las señales pre-droga usuales y administrar una solución salina en lugar de la droga. En esta última prueba se puede obtener evidencia mas precisa si también se administra la solución salina en ausencia de las señales pre-droga usuales. A esto último se le denomina prueba de especificidad situacional y puede demostrar que la RC es específica a las señales que en el pasado habían estado relacionadas con la administración de la droga. En el presente trabajo, la demostración de la especificidad situacional de la manifestación de las RCs compensatorias en el experimento 1b consolida la explicación de Siegel y sugiere que la inhibición de estas RCs nos permitió observar los efectos iniciales de la escopolamina en el experimento 1a en el grupo X-INH.

Reconsiderando la propuesta de Siegel (1975b, 1983), el supone que la tolerancia farmacológica se debe a que las señales que en el pasado habían estado relacionadas con la administración de la droga, provocan una RC antagónica que cancela los efectos de la droga cuando esta es administrada en su presencia. Una breve revisión de la forma de la RC en condicionamiento farmacológico se muestra en la Tabla 1b, en la cual se puede observar que la RC+ es

contraria a los efectos incondicionados de la droga. Una extensión de este modelo sugiere que una RC provocada por un EC- correlacionado negativamente con la administración de la droga tendría una forma opuesta a la RC provocada por un EC+ correlacionado positivamente con la administración de la misma droga. La presentación simultánea del EC+ y del EC- seguidos por la administración de la droga daría como resultado la cancelación parcial de la tolerancia y observaríamos la reinstalación de los efectos iniciales de la droga. El experimento 1a confirma esta suposición ya que en la prueba de sumaición se observó que el grupo X-INH manifestó una reducción considerable en el consumo de agua. No obstante, cabe aclarar que en los experimentos que aquí se reportan no se observó directamente la RC-. La suposición de que la RC- es contraria a la RC+ se deriva de dos fuentes. La primera proviene de la sugerencia de Rescorla (1969) de que un EC- controla una tendencia opuesta a la controlada por un EC+. Y la segunda es la proposición de Siegel (1975b, 1983) que un EC+, después de los apareamientos EC-droga, provoca RCs contrarias a los efectos de las drogas. Así, un EC- provocaría RCs parecidas a los efectos de las drogas.

En el caso particular de la escopolamina, un EC+ provocaría RCs hiperdíplicas y un EC- provocaría RCs adíplicas. La presentación conjunta de un EC+ y EC- provocaría RCs hiperdíplicas y adíplicas que se sumarían algebraicamente y probablemente se neutralizarían. Si después se administra la escopolamina, el efecto observado, bajo esta suposición sería la adípsia. Este es el caso del experimento 1a.

Rescorla (1971) propuso una prueba adicional de la presencia de inhibición condicionada, en la cual un EC- se presenta en compuesto con un estímulo neutral y son seguidos por el EIC. Si el EC- es un inhibidor condicionado, entonces el condicionamiento al estímulo neutral será mayor en comparación con grupos control. En el experimento 2 se utilizó este método para detectar si un EC- inhibitorio puede controlar las respuestas de tolerancia farmacológica a los efectos adípsicos de la escopolamina. En otras palabras, si el tono (estímulo neutral) en el grupo X-INH adquirió un mayor condicionamiento, entonces sería capaz de provocar fuertes RCs compensatorias (Rs hiperdíplicas) que atenuarían e incluso rebasarían los efectos de la escopolamina (Rs adípsicas), observándose que los sujetos deberían de beber más agua que los sujetos que son confrontados con una señal que no provoca fuertes RCs compensatorias. Los resultados del experimento 2 no fueron compatibles con la sugerencia de Rescorla (1971) en el sentido que se esperaba un mayor condicionamiento del estímulo neutral. Como ya se mencionó en la discusión del experimento 2, los datos pudieron deberse a una serie de factores metodológicos.

De la discusión anterior se derivan varias implicaciones. La primera es la demostración de que la tolerancia farmacológica puede ser puesta bajo control de ECs inhibitorios. La mayor cantidad de evidencia disponible había sido acumulada utilizando procedimientos de condicionamiento excitatorio, aun cuando en algunos experimentos se había demostrado que la tolerancia farmacológica podía ser modulada por ECs inhibitorios (por ejemplo, Siegel y cols, 1982), en el presente trabajo se extendió

esta demostración incorporando dos variantes. La primera fue utilizar un procedimiento conocido como inhibición condicionada, y la segunda fue utilizar una droga anticolinérgica como la escopolamina y no morfina como se venía haciendo tradicionalmente. Estas dos variantes incorporan evidencia para una mayor generalidad del modelo propuesto por Siegel (1975b, 1983).

Una segunda implicación es que el trabajo provee, al menos parcialmente, evidencia para un modelo de condicionamiento de la tolerancia farmacológica. Y un mayor entendimiento de ésta es útil en la clínica porque la tolerancia es una característica central de la dependencia a las drogas. De hecho, existe una relación temporal entre estos dos fenómenos, lo cual nos permite suponer que ambos fenómenos pueden manifestarse a través de un mismo mecanismo.

Una tercera implicación reside en la naturaleza de la RC en condicionamiento farmacológico. En la actualidad hay reportes contradictorios de la dirección de la RC farmacológica (vease revisión de Eikelboom y Stewart, 1982). Sin embargo, cuando se usan drogas que desarrollan tolerancia, la RC es contraria a los efectos de las drogas. En el caso particular de la presente investigación, una RC compensatoria (hiperdípsica) subyace a la tolerancia a los efectos adípsicos de la escopolamina. No obstante, es conveniente conducir investigaciones que clarifiquen las condiciones o factores que determinan la dirección de la RC en condicionamiento farmacológico.

Una cuarta implicación reside en el modelo de condicionamiento de la tolerancia. Tradicionalmente, la tolerancia

farmacológica había sido explicada por disciplinas biomédicas ignorando la contribución de los procesos de condicionamiento pavloviano en la modulación de la tolerancia. Sin embargo, la proposición de un modelo de condicionamiento de la tolerancia en el cual el punto central es el condicionamiento de una RC compensatoria contribuye al conocimiento del fenómeno aludido. Cabe aclarar que dicho modelo ignora o al menos no hace referencia a variables farmacológicas como el intervalo entre administraciones, la dosis y otras. Por lo que un modelo que intente explicar ampliamente el fenómeno de la tolerancia debería de considerar tanto variables farmacológicas como del aprendizaje.

| EIC | RIC | RC+ | RC- | REFERENCIA |
|-------------|----------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Comida | Aproximación | Aproximación | Retirada | Brown y Jenkins (1968) |
| Comida | Salivación | Salivación | Disminución de Salivación | Pavlov (1927) |
| Aire al ojo | Parpadeo | Parpadeo | | Gormezano (1966) |
| Choque E. | ↓Rs operantes | ↓Rs operantes | | Kamin (1969), Rescorla (1968) |
| Choque E. | ↓Rs operantes | ↓Rs operantes | ↑Rs operantes | Rescorla (1973) |
| Choque E. | Flexión de la pierna | Flexión de la pierna | | Bechterev (1932) |
| Acido | Salivación | Salivación | Disminución de Salivación | Pavlov (1927) |

TABLA 1a: Esta tabla muestra la naturaleza de la RC en preparaciones consideradas tradicionales.

| EIC | RIC | RC+ | RC- | REFERENCIA |
|---------------|--------------|----------------------------|------------------|---|
| Escopolamina | Adipsia | Polidipsia(*) | Adipsia(**) | Poulos y Hinson (1984) |
| Insulina | Hipoglisemia | Hiperglisemia(*) | Hipoglisemia(**) | Siegel (1975) |
| Morfina | Analgesia | Hiperalgnesia(*) | Analgesia(**) | Siegel (1975) |
| Alcohol | Hipotermia | Hipertermia(*) | Hipotermia(**) | Le, Poulos y Cappell (1979) Mansfield y Cunninham (1980) |
| Anfetamina | Anorexia | Incremento Cons. comida | Anorexia(**) | Poulos, Wilkinson y Cappell(1981) |
| Morfina | Analgesia | Hiperalgnesia(*) | Analgesia | Siegel, Hinson y Krank(1981) |
| Pentobarbital | Sedación | Hiperactividad(*) | Sedación(**) | Hinson, Poulos y Cappell(1981) |
| Haloperidol | Catalepsia | Incremento de Mov. | Catalepsia(**) | Poulos y Hinson (1982) |
| Pentobarbital | Hipotermia | Hipertermia | Hipotermia | Hinson y Siegel (1986) |

TABLA 1b: Esta tabla muestra la naturaleza de la RC (el sentido de la RC en relación con la RIC) observada en varios estudios de condicionamiento farmacológico utilizando como EICs drogas que desarrollan tolerancia.

El (*) significa que se observó directamente la RC+

Los (**) significan la naturaleza hipotética de la RC-

| Grupo | Día | Ensayo | Condicionamiento | Prueba de B | Prueba de sumación |
|-------|-----|--------|------------------|-------------|--------------------|
| X-INH | 1 | 1 | A → ESC | B → ESC | BX → ESC |
| | 2 | 2 | AX → Salina | | |
| | 3 | 3 | B → ESC | | |
| | 4 | | Descanso | | |
| X-EXC | 1 | 1 | A → ESC | B → ESC | BX → ESC |
| | 2 | | Descanso | | |
| | 3 | 2 | AX → ESC | | |
| | 4 | | Descanso | | |
| | 5 | 3 | B → ESC | | |
| | 6 | | Descanso | | |
| X-NEU | 1 | 1 | A → Salina | B → ESC | BX → ESC |
| | 2 | 2 | B → ESC | | |
| | 3 | 3 | AX → Salina | | |
| | 4 | 4 | B → ESC | | |

TABLA 2: Se muestra el procedimiento seguido en el experimento 1

A= Ruido blanco ; B= Tono ; X= Esencia de almendras ; ESC= Escopolamina

| Grupo | Dia | Ensayo | Condicionamiento Inhibitorio | Condicionamiento Excitatorio | Prueba de super condicionamiento |
|-------|-----|--------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| X-INH | 1 | 1 | A → ESC | BX → ESC | B → ESC |
| | 2 | 2 | AX → Salina | | |
| X-EXC | 1 | 1 | A → ESC | BX → ESC | B → ESC |
| | 2 | | Descanso | | |
| | 3 | 2 | AX → ESC | | |
| X-NEU | 1 | 1 | A → Salina | BX → ESC | B → ESC |
| | 2 | 2 | AX → Salina | | |

TABLA 3: Se muestra el procedimiento seguido en el experimento 2

A= Ruido blanco ; B= Tono ; X= Esencia de almendras ; ESC= Escopolamina

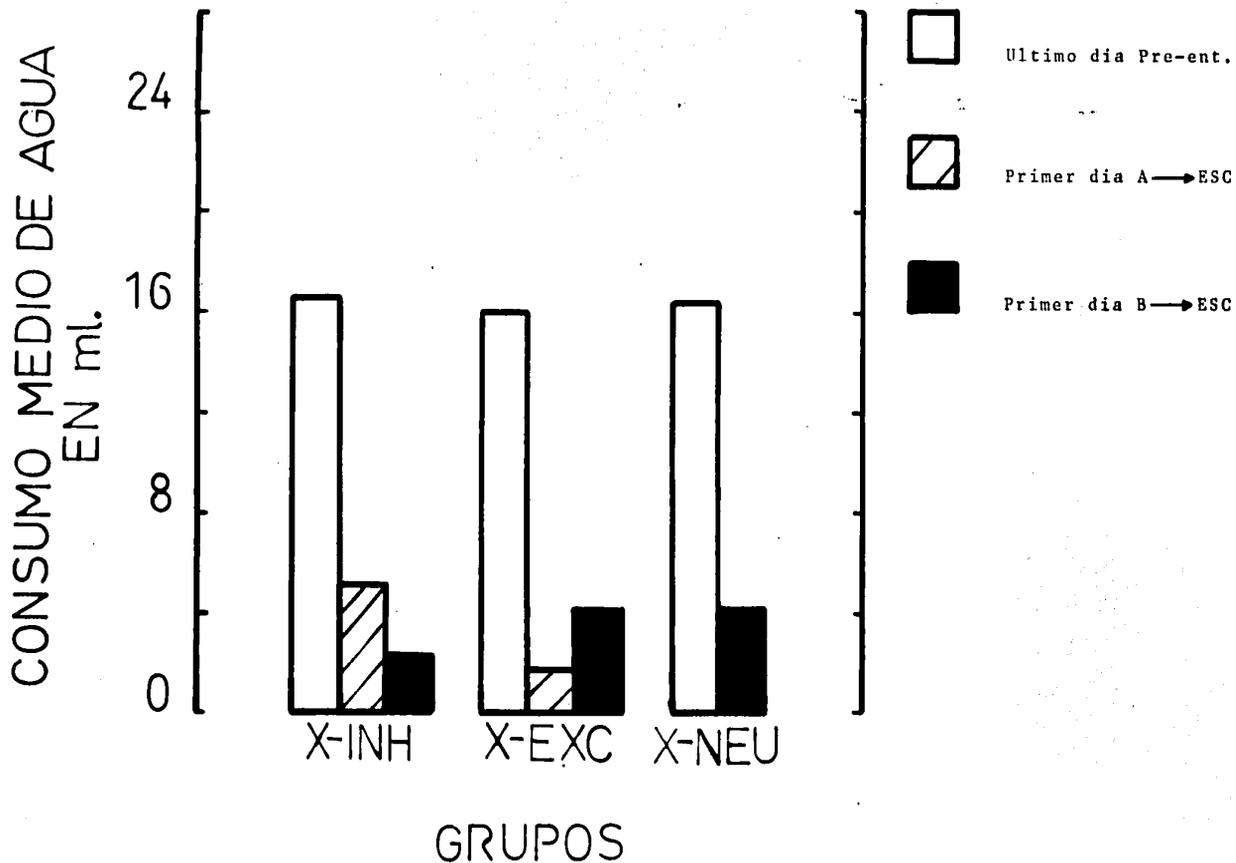


Figura 1: Se muestra el consumo medio de agua de los tres grupos del experimento la en las diferentes condiciones que se señalan en la parte superior derecha de la figura. En los grupos X-INH, X-EXC y X-NEU, el estímulo X (esencia de almendras) representa en el primer caso a un inhibidor condicionado, en el segundo caso a un excitador condicionado y en el último caso a un estímulo neutral.

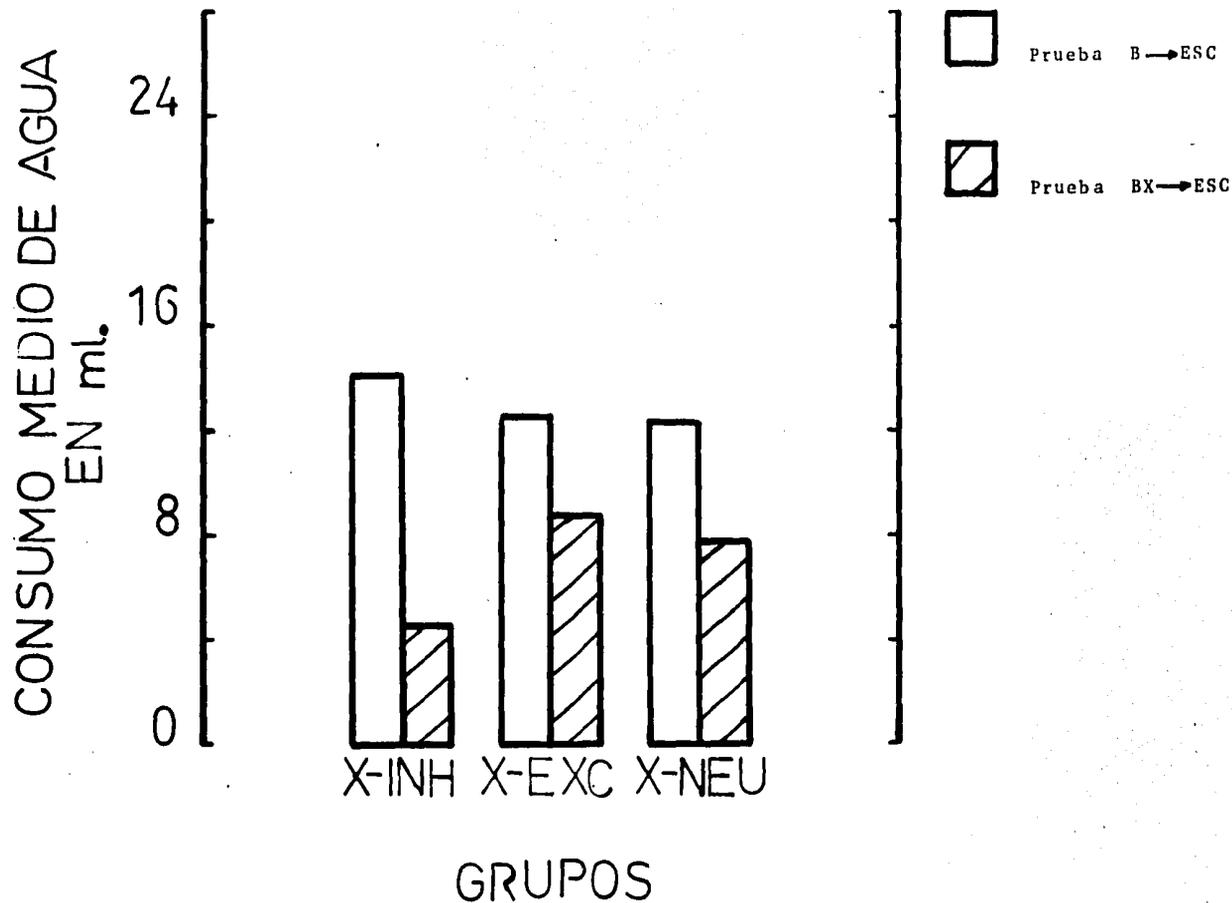


Figura 2: Se muestra el consumo medio de agua de los tres grupos del experimento la durante las dos pruebas. Las barras blancas señalan los resultados de la prueba de que B es un excitador condicionado. Las barras con líneas diagonales señalan los resultados de la prueba de sumación.

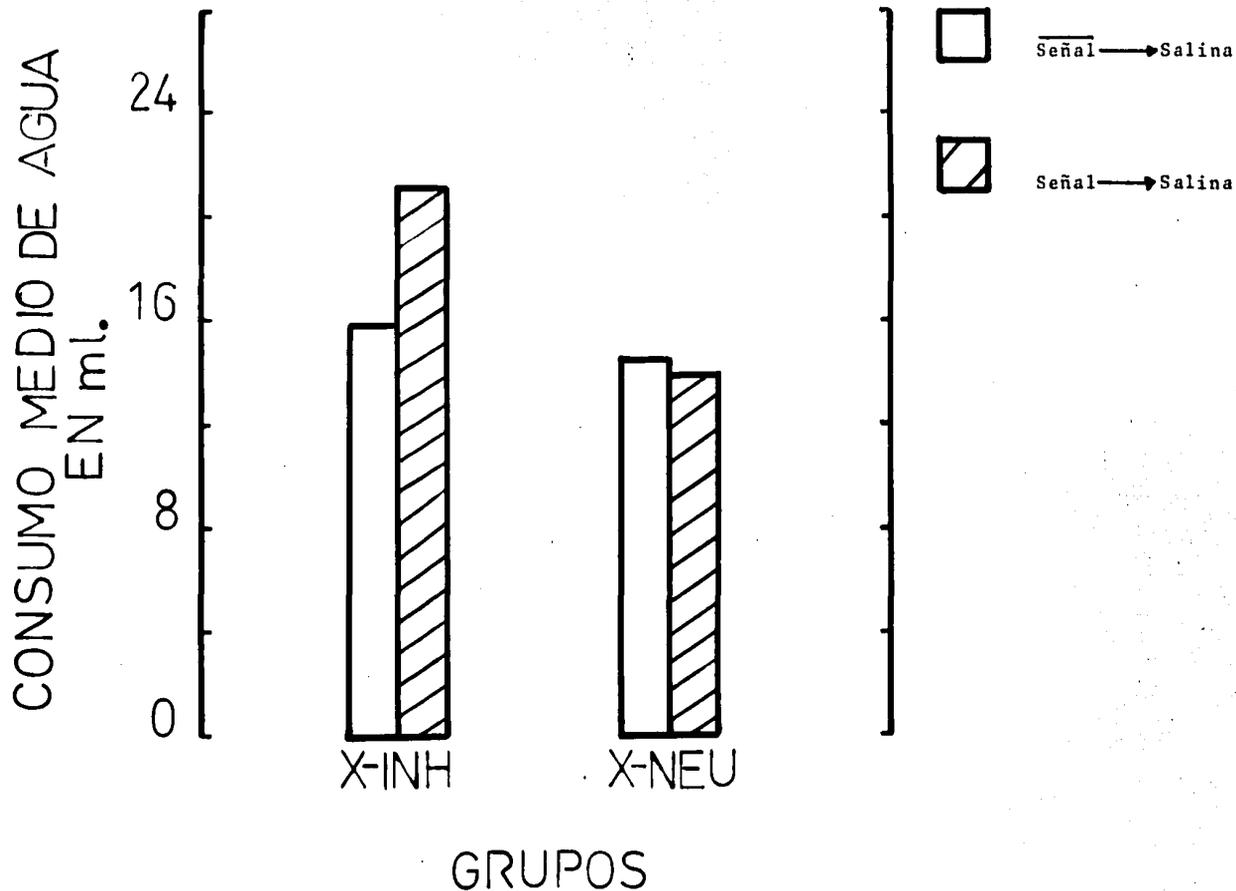


Figura 3: Se muestra el consumo medio de agua de los dos grupos del experimento lb durante la prueba de la RC tanto en presencia como en ausencia de una señal relacionada con la administración de escopolamina.

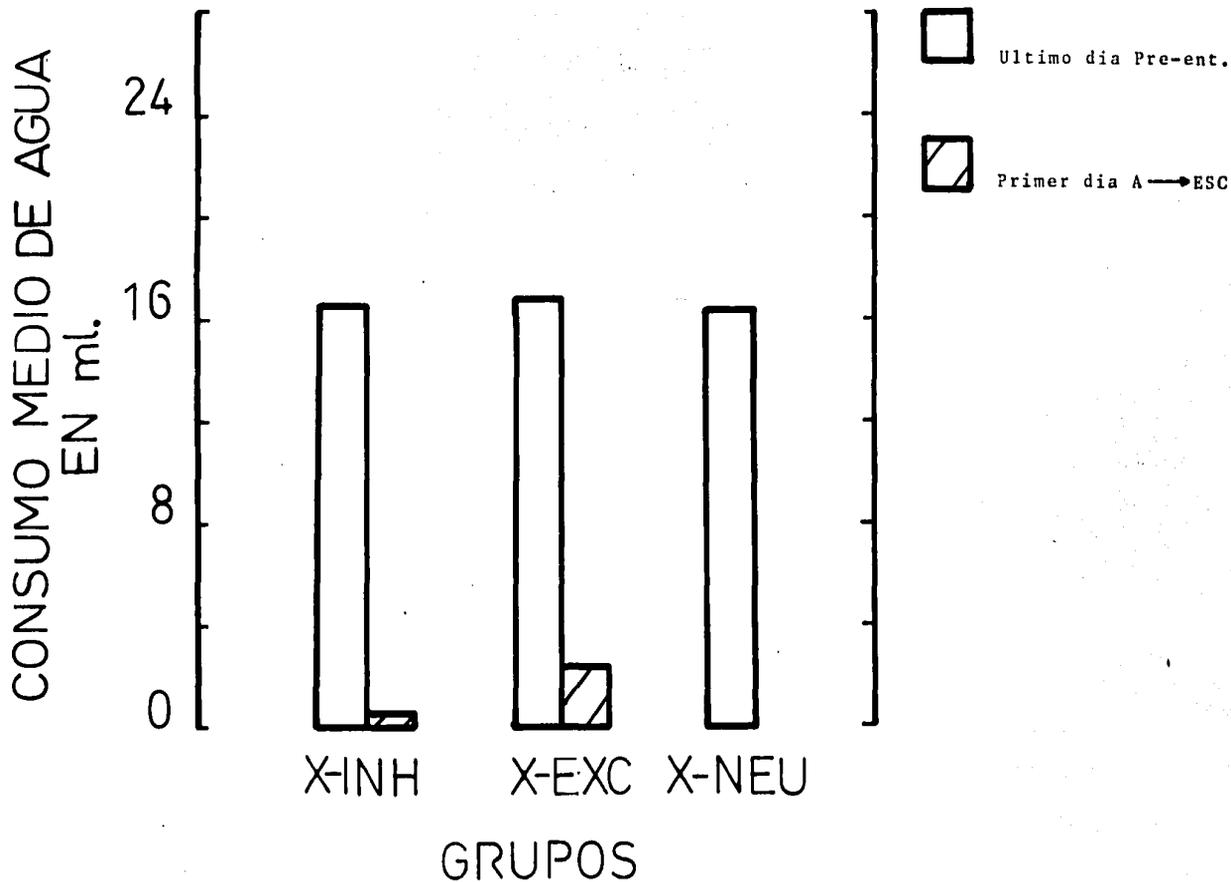


Figura 4: Se muestra el consumo medio de agua de los tres grupos del experimento 2 durante diferentes condiciones que se muestran en la parte superior derecha de la figura. En los grupos X-INH, X-EXC y X-NEU, el estímulo X (esencia de almendras) representa en el primer caso a un inhibidor condicionado, en el segundo caso a un excitador condicionado y en el último caso a un estímulo neutral.

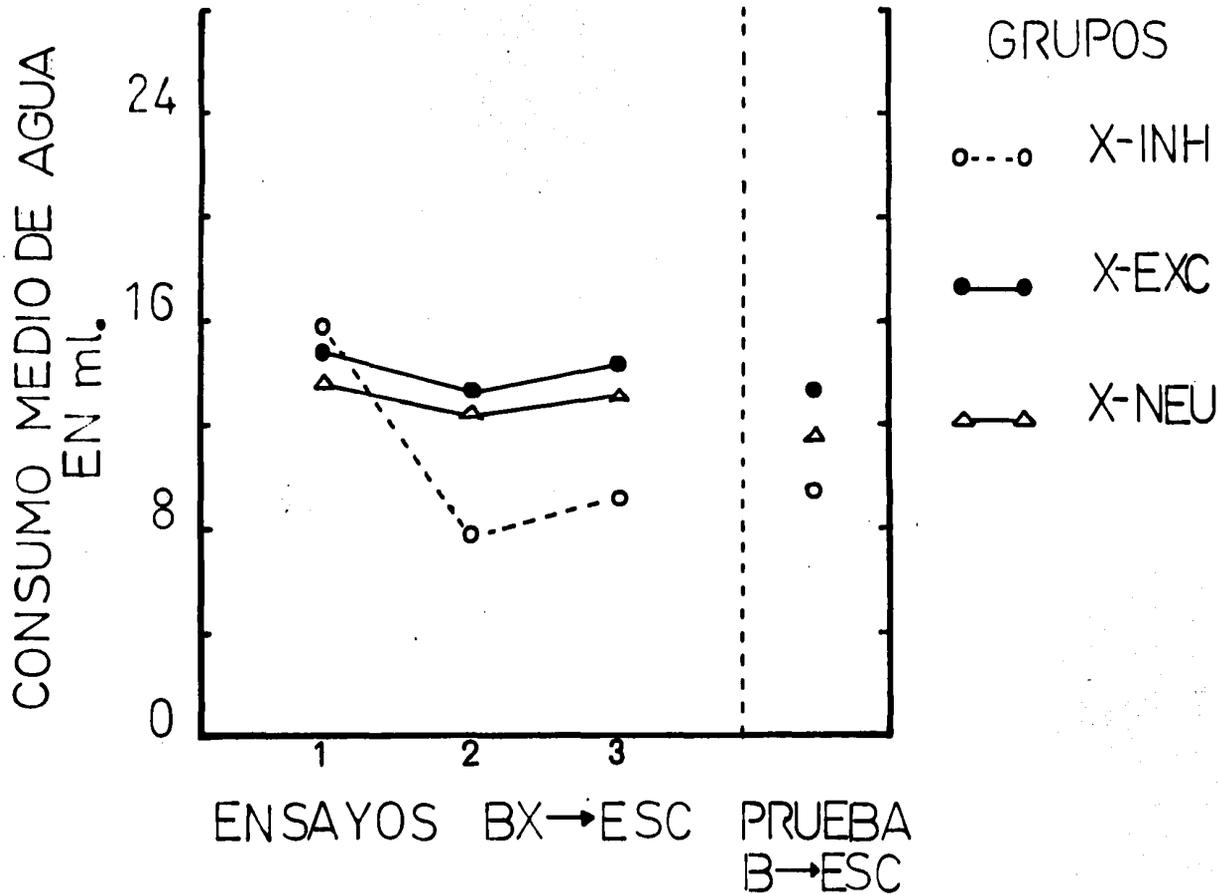


Figura 5: Del lado izquierdo de la figura se muestra el consumo medio de agua de los tres grupos del experimento 2 durante los tres ensayos del condicionamiento excitatorio al estímulo neutral. Del lado derecho se muestran los resultados de la prueba de supercondicionamiento.

VII.- REFERENCIAS

Ader, R. (1985). Conditioned taste aversions and immunopharmacology. En Norman S. y Paul Brownstein (Eds.). Experimental assessment and clinical applications of conditioned food aversions. New York: The New York Academy of Science, p.p. 293-307.

Blackman, D. E., y Sanger, D.J. (1978). Contemporary research in behavior pharmacology. New York: Plenum Press.

Boren, J. J. (1966). The study of drugs with operant techniques. En Werner K. Honig (Ed.). Operant behavior: Areas of research and applications. New York: Meredith Corporation.

Cappell, H., Roach, C., y Poulos, C. X. (1981). Pavlovian control of cross-tolerance between pentobarbital and ethanol. Psychopharmacology, 74, 54-57.

Cornfield-Summer, P. K., y Stolerman, I. P. (1978). Behavioral tolerance. En D. E. Blackman y D. J. Sanger (Eds.). Contemporary research in behavioral pharmacology. New York: Plenum Press, p.p. 391-448.

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 McCartney, H. (1983). Blocking and sensory preconditioning effects in morphine analgesic tolerance: Support for a pavlovian conditioning model of drug tolerance. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 35B, 1-11.

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

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

Flaherty, Ch. F., Grigson, P. S., y Brady, A. (1987). Relative novelty of conditioning context influence directionality of glysemic conditioning. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 13(2), 144-149.

Goldstein, A., Aronow, L., y Kalman, S. M. (1974). Principles of drug actions: The basis of pharmacology (2a Ed.). New York: Wiley.

Groves, P. M. y Thompson, R. F. (1970). Habituation: A dual-process theory. Psychological Review, 77(5), 419-450.

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

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

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

Kamin, L. J. (1969). Predictability, surprise, attention and conditioning. En B. A. Campbell y R. M. Church (Eds.). Punishment and aversive behavior. New York: Appleton-Century-Crofts.

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

LoLordo, V. M., y Fairless, J. L. (1985). Conditioned inhibition: The literature since 1969. En R. R. Miller y N. E. Spear (Eds.), Information processing in animals: Conditioned inhibition. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Lubow, R. E. (1973). Latent inhibition. Psychological 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). Conditioning and extinction of tolerance to the hypothermic effect ethanol in rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 94(5), 962-969.

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

Poulos, C. X., y Hinson, R. (1982). Pavlovian conditional tolerance to haloperidol catalepsy: Evidence of dynamic adaptation in the dopaminergic sistem. Science, 218, 491-492.

Poulos, C. X., y Hinson, R. (1984). A homeostatic model of pavlovian conditioning: Tolerance to scopolamine-induced adipsy. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 10(1), 75-89.

Poulos, C. X., Hinson, R. E., y Siegel, S. (1981). The role of pavlovian processes in drug tolerance and dependence: Implications for treatment. Addictive Behavior, 6, 205-211.

Poulos, C. X., Wilkinson, D. A., y Cappell, H. (1981). Homeostatic regulation and pavlovian conditioning in tolerance to amphetamine induced anorexia. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 95(5), 735-746.

Razran, G. (1965). Empirical codification and specific theoretical implications of compound-stimulus conditioning: Perception. En W.

F. Prokasy (Ed.), Classical Conditioning. New York: Appleton-Century-Crofts.

Rescorla, R. (1969). Pavlovian conditioned inhibition. Psychological Bulletin, 72, 77-94.

Rescorla, R. (1971). Variation in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement following prior inhibitory conditioning. Learning and Motivation, 2, 113-123.

Rescorla, R. (1972). "Configural" conditioning in discrete-trial bar pressing. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 79, 307-317.

Sherman, J. E. (1979). The effects of conditioning and novelty on the rat's analgesic and pyretic responses to morphine. Learning and Motivation, 10, 383-418.

Sherman, J. E., Proctor, C., y Strubb, H. (1982). Prior hot plate exposure enhances morphine analgesia in tolerant and drug-naive rats. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 17, 229-232.

Siegel, S. (1972). Conditioning of insulin induced glycemia. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 78, 233-241.

Siegel, S. (1975a). Conditioning insulin effects. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 89(3), 189-199.

Siegel, S. (1975b). Evidence from rats that morphine tolerance is a 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 hypothermic effect of morphine in the rat is a learned response. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 92, 1137-1141.

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

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

Siegel, S., Hinson, R., y Krank, M. D. (1981). Morphine-induced attenuation of morphine tolerance. Science, 212, 1533-1534.

Siegel, S., Hinson, R., Krank, M., y McCully, J. (1982). Heroin-"overdose" death: Contribution of drug-associated environmental-cues. Science, 216, 432-437.

Siegel, S., y Sdao-Jarvie, K. (1986). Attenuation of ethanol tolerance by a novel stimulus. Psychopharmacology, 88, 258-261.

Solomon, R. L., y Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation:1. Temporal dynamics of affect. Psychological Review, 81(2), 119-145.

Stein, L. (1963). Anticholinergic drugs and the central control of thirst. Science, 139, 46-48.

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). Overshadowing effects in the stimulus control of morphine analgesic tolerance. Behavioral Neuroscience, 97(4), 658-662.

Woods, S. C. (1976). Conditioned Hypoglycemia. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 90(12), 1164-1168.

Woods, S. C., Makous, W., y Hutton, R. a. (1969). Temporal parameters of conditioned hipoglycemia. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 69, 301-307.

Woods, S. C., y Shogren, R. E. (1972). Glysemic responses following conditioning with different doses of insulin in rat.

Journal of Comparative and Physiological Psychology, 81, 220-225.