



INFLUENCIA DEL APRENDIZAJE PAVLOVIANO EN LA TOLERANCIA Y ADICCIÓN A LAS DROGAS

Tania I García Bautista¹, Ivonne Barrientos Noriega², Rosa Isela Ruiz García³,
Florencio Miranda Herrera⁴

Facultad de Estudios Superiores Iztacala: UNAM,

RESUMEN

Este manuscrito presenta evidencia de diversos laboratorios sobre la influencia de los procesos de aprendizaje pavloviano en el desarrollo de la tolerancia y adicción a las drogas, dos fenómenos fuertemente relacionados. Shepard Siegel, desde la década de los 70s del siglo pasado, sugirió que la tolerancia se debe, parcialmente, a que los estímulos asociados a las administraciones de una droga, provocan una RC compensatoria que atenúa los efectos incondicionales de la droga. Desde esta perspectiva, se propuso que el proceso de extinción de la RC compensatoria es un factor esencial para la rehabilitación de los consumidores de drogas. No obstante, poco se ha hecho para explorar esta posibilidad.

DESCRIPTORES: Tolerancia, adicción, RC compensatoria.

INFLUENCE OF PAVLOVIAN LEARNING IN DRUG TOLERANCE AND ADDICTION

ABSTRACT

Evidence from several laboratories for the influence of pavlovian learning in the development of drug tolerance and addiction is presented. Since decade of 70s of last century, Shepard Siegel suggested that tolerance is partially due to the stimuli associated to drug administrations and these stimuli elicit a compensatory CR, and this response attenuates the effects of the drug. According to this view it was proposed that extinction process of the compensatory CR is an essential factor for rehabilitation of drug consumers. This possibility, however, has not been explored sufficiently.

KEY WORDS: Tolerance, addiction, compensatory CR

¹ Psicóloga egresada de la FES Iztacala-UNAM

² Profesora de la Carrera de Psicología

³ Profesora de la Carrera de Psicología

⁴ Profesor de la Carrera de Psicología. Toda correspondencia comunicarse con el Dr Florencio Miranda:
fmirandah@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La tolerancia farmacológica se refiere a la disminución de los efectos de una droga después de una exposición previa o reiterada a la misma droga o a otra con una actividad farmacológica muy similar (Goldstein, Aronow y Kalman, 1974). Así, si se desean obtener los efectos iniciales de la droga se debe administrar una dosis mayor (ver figura 1).

La importancia del estudio de la tolerancia a las drogas radica en su relación con la farmacodependencia. Los usuarios de las drogas llegan a ser físicamente dependientes de las mismas, en parte, porque los efectos iniciales de la droga disminuyen con el uso crónico. Así, si el usuario quiere obtener el efecto original de la droga es necesario consumir con mayor frecuencia la droga o aumentar su dosificación. El problema tiene una complicación adicional para los usuarios de las drogas, porque una disminución de sus efectos a una dosis fija, puede conducir al inicio de los síntomas de retirada o abstinencia. De esta manera, el desarrollo de tolerancia a una droga puede contribuir al proceso de dependencia por intensificar la necesidad de aumentar la dosis de la droga para obtener los efectos deseados o para posponer o eliminar los síntomas de retirada (O'Brien, 1996).

Tradicionalmente, las disciplinas biomédicas, particularmente la farmacología, han interpretado la tolerancia en términos de los cambios fisiológicos y/o neuroquímicos que ocurren en un organismo como resultado de la administración crónica de una droga. Desde esta perspectiva, los farmacólogos han identificado al menos dos tipos de tolerancia. Una, llamada tolerancia farmacocinética o disposicional, en donde las concentraciones de la droga en los órganos blanco disminuyen progresivamente, debido a una disminución en la absorción de la droga, un incremento en su tasa de excreción o un incremento en la inactivación del principio activo de la droga. Al otro tipo de tolerancia se le ha denominado farmacodinámica o funcional en donde las concentraciones de la droga en los órganos blanco son iguales en animales tolerantes y no tolerantes. La disminución de los efectos de la droga bajo estas circunstancias puede ocurrir debido a

mecanismos de adaptación inducidos por la droga (para mayor detalle véase Goldstein et al., 1974).

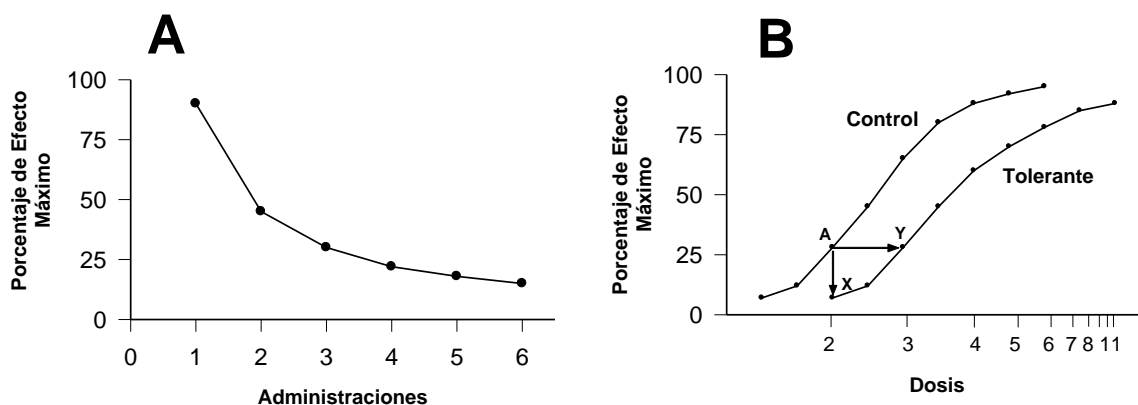


Figura 1. En ambas gráficas se muestra el desarrollo de tolerancia. En A se puede notar que las administraciones repetidas de una droga produce un decremento en los efectos de una droga. En B se ilustra que la tolerancia es un desplazamiento hacia la derecha de la curva semi-logarítmica dosis-respuesta. Si la tolerancia se define como una disminución de los efectos de una droga a una determinada dosis (como en A), entonces el cambio se produce verticalmente, del punto A hacia el punto X. Por el contrario, si la tolerancia se expresa como un aumento en la dosis para producir los efectos iniciales de la droga, entonces el cambio es horizontal, del punto A hacia el punto Y.

A pesar de que las interpretaciones anteriores han explicado numerosas instancias de la tolerancia, se han llevado a cabo algunos experimentos que indican que la tolerancia no es una consecuencia inevitable de la estimulación farmacológica, sino que su manifestación se debe, parcialmente, a la historia de asociación de los estímulos ambientales que coinciden con la administración de la droga. Desde esta perspectiva, se ha desarrollado un modelo de condicionamiento pavloviano de la tolerancia a las drogas (ver Siegel, 1978, 1983; Siegel, Baptista, Kim, McDonald y Weise-Kelly 2000; Siegel y Ramos, 2002).

En el presente trabajo presentaremos evidencia experimental, tanto de otros laboratorios como del nuestro, que apoya la noción anterior. Asimismo, discutiremos

las implicaciones para el tratamiento de la fármacodependencia y las nuevas tendencias sobre esta área.

FACTORES DE CONDICIONAMIENTO EN LA MANIFESTACIÓN DE LA TOLERANCIA

En contraste con muchas teorías de la tolerancia las cuales enfatizan la importancia de cambios farmacocinéticos o farmacodinámicos iniciados por la estimulación farmacológica reiterada, la explicación que se aquí se describe, sostiene la noción de que los procesos del condicionamiento pavloviano son responsables, al menos parcialmente, de su desarrollo.

a) Estudios iniciales

Durante los últimos años de la década de los 60s del siglo pasado se descubrió que algunas variables conductuales podían ejercer un efecto profundo sobre el desarrollo de la tolerancia, desafiando con esto a las explicaciones farmacológicas tradicionales.

Algunos de los estudios más importantes que desafiaron a las teorías farmacológicas fueron llevados a cabo por Mitchell y sus colaboradores, quienes en sus experimentos sobre el desarrollo de tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina, demostraron que el ambiente donde se evaluaba la tolerancia tenía un efecto crítico, ya que si la prueba se conducía en el mismo ambiente donde se desarrolló la tolerancia, esta última se observaba. Sin embargo, si los ambientes de desarrollo y prueba de la tolerancia eran diferentes, la tolerancia no se observaba (Adams, Yeh, Woods y Mitchell, 1969; Kayan, Woods y Mitchell, 1969).

Estos datos sobre la interacción ambiente-droga no podían ser explicados fácilmente por los modelos farmacológicos tradicionales, los cuales enfatizan que la exposición crónica de la droga es el factor que regula el desarrollo de la tolerancia (véase a Goldstein et al., 1974; Kalant, LeBlanc y Gibbins, 1971) y son silenciosos en cuanto al papel de los estímulos ambientales asociados a las administraciones de una droga en el desarrollo de la tolerancia.

b) Análisis del condicionamiento de la tolerancia

Shepard Siegel, un psicólogo canadiense, proporcionó una solución a los descubrimientos de Mitchell y sus colaboradores. Él propuso que la tolerancia resultaba del aprendizaje de una asociación entre los efectos de las drogas y aquellos estímulos ambientales que estuvieron presentes durante la administración crónica de las mismas.

Para probar esta suposición, Siegel (1975) llevó a cabo una investigación. De manera breve, él empleó varios grupos de ratas (en el presente trabajo solo mencionaremos a dos de los más importantes) que recibieron la misma dosis de morfina en cuatro ocasiones con un intervalo entre administraciones de 48 horas. Durante la cuarta sesión se evaluó la sensibilidad al dolor después de la inyección de la droga, colocando a los sujetos en una superficie caliente (54.2 °C). Los grupos difirieron únicamente en los estímulos ambientales presentados durante la administración de la morfina. El primer grupo estuvo bajo los mismos estímulos ambientales durante las cuatro sesiones. Al segundo grupo se le administró la morfina durante las tres primeras sesiones en su caja-hogar y en la cuarta sesión, la morfina se le administró en un lugar diferente. Desde una perspectiva farmacológica, los dos grupos deberían mostrar un nivel similar de tolerancia, ya que ambos grupos tenían la misma historia farmacológica. Esto es, se les administró la misma droga, la misma dosis y el intervalo entre administraciones fue el mismo. Sin embargo, los resultados que obtuvo Siegel mostraron que durante la sesión de prueba, el único grupo que mostró un desarrollo de tolerancia fue aquel que estuvo bajo las mismas condiciones ambientales durante las cuatro sesiones.

Los datos de Siegel demostraron dos aspectos importantes. El primero, que la tolerancia no es una consecuencia inevitable de la administración crónica de las drogas y el segundo, que el desarrollo de la tolerancia es influido por variables ambientales, particularmente, la historia de asociación estímulos ambientales-administración de la droga. Los efectos de los estímulos ambientales sobre la tolerancia fueron incorporados por Siegel en un modelo de condicionamiento basado en la sugerencia de Pavlov (1927) de que la administración de una droga constituía un ensayo de condicionamiento. De acuerdo

a este análisis de la tolerancia, los estímulos ambientales que normalmente están presentes en el momento de la administración de la droga funcionan como el estímulo condicionado (EC) y la estimulación farmacológica como el estímulo incondicionado (EI) (ver figura 2).

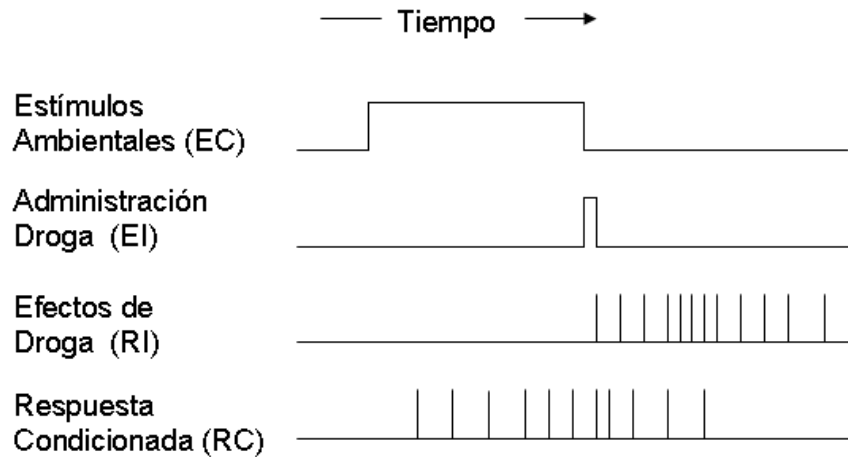


Figura 2. Representación esquemática de la propuesta de Siegel. La administración de una droga produce regularmente efectos que son considerados como respuestas no aprendidas o incondicionadas. Después de la administración repetida de la droga en presencia de los estímulos ambientales, estos provocarán una respuesta condicionada, que según la propuesta de Siegel, atenuaría los efectos de la droga debido a su naturaleza antagónica (ver texto).

Desde la perspectiva de este modelo, el desarrollo de tolerancia ocurre a causa de que los estímulos ambientales asociados a las administraciones de la droga, provocan una respuesta condicionada (RC) que es opuesta a los efectos de la droga, y esta RC antagónica, que Siegel denominó compensatoria, atenúa los efectos de la droga. Así, en los animales con una historia de administraciones de morfina que induce analgesia, los estímulos asociados a la administración de la morfina provocarán una respuesta condicionada de hiperalgesia (ver figura 3).

EVIDENCIA EXPERIMENTAL DEL MODELO DE CONDICIONAMIENTO DE LA TOLERANCIA

Los resultados de muchos experimentos apoyan el modelo de condicionamiento de la tolerancia (para una revisión, ver Allan, Siegel y Tangen, 2005; Siegel, 1999; Siegel et al., 2000, Siegel, 2008), la lógica de ellos fue:

a) *Demostrar la especificidad ambiental de la tolerancia.*

Esto es, que el desarrollo y prueba de la tolerancia se deben llevar a cabo en un mismo ambiente, el experimento de Siegel (1975) mencionado antes y de otros (Advokat, 1980; Melchior y Tabakoff, 1981; Poulos y Hinson, 1982) documentan este aspecto.

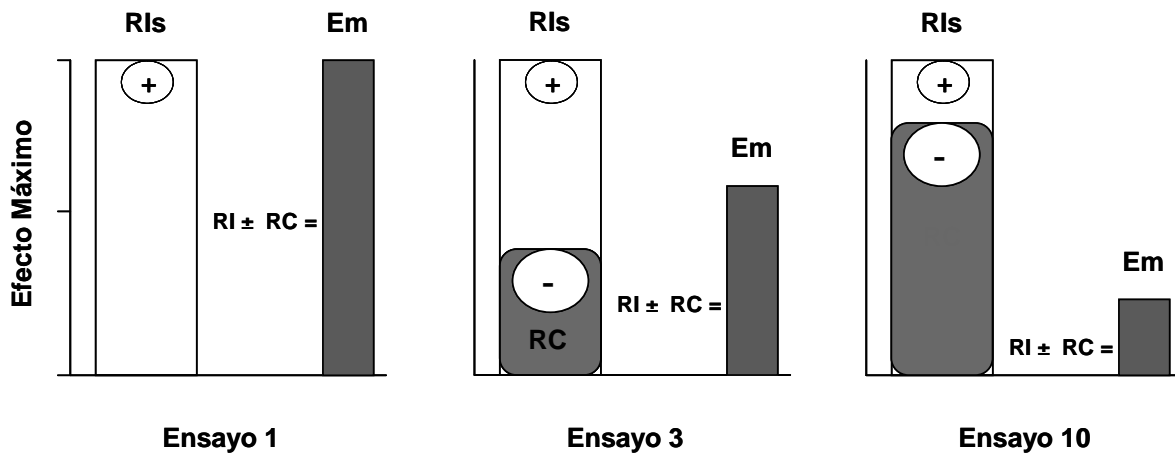


Figura 3. Representación esquemática de la relación entre la respuesta incondicionada y la respuesta condicionada en el condicionamiento farmacológico con drogas adictivas. La administración de una droga produce regularmente efectos que son considerados como respuestas no aprendidas o incondicionadas. Con la administración repetida de la droga en presencia de los estímulos ambientales, estos, en función del número de ensayos, provocarán una respuesta condicionada compensatoria o antagónica a los efectos de la droga, la cual atenuaría los efectos incondicionales de la droga. De esta forma, la interacción entre la respuesta incondicionada y la respuesta condicionada produciría la tolerancia farmacológica. Los símbolos + y - representan la dirección de las respuestas. RIs= respuestas incondicionadas; RC= respuesta condicionada; Em= efecto monitoreado.

b) *Demostrar la existencia de la RC compensatoria.*

Esto se puede llevar a cabo administrando un placebo en presencia de los estímulos ambientales asociados a la administración crónica de la droga. Mencionaremos solo dos casos que ilustran este tipo de evidencia. En el primero, Siegel (1975) extendió las manipulaciones a una quinta sesión con uno de los grupos, el que estuvo bajo las mismas condiciones durante las cuatro sesiones, del experimento antes mencionado. La quinta sesión se llevó a cabo como las cuatro anteriores, excepto que la sustancia que se administró fue salina en lugar de morfina. Siegel encontró que las ratas de este grupo exhibieron una respuesta condicionada de hiperalgesia (alta sensibilidad al dolor). El segundo caso, proviene de nuestro laboratorio. Miranda, Vila y Nieto (1990) sometieron a dos grupos de ratas a 15 administraciones de sulfato de escopolamina, una droga que provoca adipsia, en presencia de un aroma de esencia de almendras. Posteriormente, ambos grupos fueron sometidos a una administración de solución salina. A uno de ellos, en presencia de la esencia de almendras y al otro en su ausencia. Los resultados demostraron que al grupo que se le administró la solución salina en presencia del aroma manifestó una respuesta condicionada polidíptica.

c) *Demostrar que las manipulaciones no farmacológicas de los estímulos ambientales alteran la tolerancia.*

Este punto es muy importante ya que la lógica que siguieron los investigadores fue la siguiente: En los estudios típicos de condicionamiento pavloviano, por ejemplo, en el condicionamiento salival, algunas manipulaciones del EC afectan el aprendizaje de una RC. De esta forma, si después de los apareamientos EC-EI se presenta en varias ocasiones el EC solo, la provocación de la RC por parte del EC es muy débil o nula. Si se presenta el EC solo entremezclado entre los apareamientos EC-EI, el aprendizaje de una RC es muy lento. Estas manipulaciones y otras fueron

extendidas a los estudios de tolerancia y se pensó que si la tolerancia se debe a procesos de condicionamiento, entonces las mismas manipulaciones con los estímulos ambientales asociados a las administraciones de la droga afectarían el curso de la tolerancia. Esos estudios fueron conducidos por algunos investigadores y los resultados mostraron que la tolerancia es afectada de una manera similar a como se afecta una RC en estudios típicos de condicionamiento (Siegel, 1979, 1999).

d) *Demostración de que el modelo de condicionamiento de la tolerancia no es exclusivo de la morfina.*

Al principio, el modelo de condicionamiento de la tolerancia fue investigado exclusivamente con la analgesia inducida por la morfina. Sin embargo, muy pronto se utilizaron otras drogas como el etanol (Le, Poulos y Cappell, 1979; White, Roberts y Best, 2002), el pentobarbital (Hinson, Poulos y Cappell, 1982), la heroína (Siegel, Hinson, Krank y McCully, 1982), el haloperidol (Hinson, Poulos y Thomas, 1982), el clordiazepóxido (Greely y Cappell, 1985), la anfetamina (Poulos, Wilkinson y Cappell, 1981), la escopolamina (Poulos y Hinson, 1984) y otras. En estos estudios se demostró también que en la tolerancia a estas drogas participan procesos de condicionamiento pavloviano.

ESTADO ACTUAL DE LAS INVESTIGACIONES Y NUEVAS DIRECCIONES

En las últimas décadas, el modelo de condicionamiento para explicar la tolerancia ha recibido extenso apoyo de la investigación con animales de laboratorio. Sin embargo, también se ha explorado si las condiciones y el mecanismo que propone el modelo de condicionamiento de la tolerancia participan en la tolerancia a las drogas en humanos. En realidad, hay muy pocos estudios y en ellos se ha seguido la lógica de la investigación con animales: Primero, probar la especificidad ambiental de la tolerancia. En este sentido, Dafters y Anderson (1982) condujeron un estudio sobre el desarrollo de tolerancia a los efectos del alcohol sobre la tasa cardiaca. Ellos permitieron que dos grupos de bebedores sociales consumieran alcohol en un cuarto rico en estimulación audio-visual. La prueba de tolerancia para

un grupo se condujo en el cuarto rico en estimulación y el otro en un cuarto diferente. Los resultados mostraron que el grupo que exhibió tolerancia fue aquel en que el entrenamiento y la prueba se condujeron en el mismo cuarto.

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

En nuestro laboratorio hemos evaluado si los procesos de condicionamiento median el desarrollo de tolerancia cruzada a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco y el alcohol (Miranda y Barrientos, 2009a). De manera resumida, se utilizaron diferentes grupos de sujetos humanos los cuales fumaron cigarros de tabaco durante cuatro ensayos en un ambiente experimental. En el quinto ensayo o de prueba de tolerancia cruzada, un grupo fumó cigarros de tabaco en el mismo ambiente experimental. Otros dos grupos consumieron alcohol. La diferencia entre ellos fue que un grupo lo consumió en el ambiente experimental donde fumó los cigarros. El otro grupo consumió el alcohol en un ambiente diferente. Los resultados mostraron que la tolerancia cruzada a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco y el alcohol se manifestó solo en el grupo que se sometió a la prueba en el mismo ambiente experimental en el que desarrolló la tolerancia.

Es conveniente aclarar que los estudios con humanos se han llevado a cabo en situaciones controladas de laboratorio. Una buena pregunta sería que si estos procesos ocurren también en escenarios naturales. Para ello, nosotros hemos diseñado una estrategia que nos permita responder esta cuestión. La estrategia consistió en elaborar una cédula de entrevista donde exploramos básicamente tres aspectos: desarrollo de tolerancia, asociaciones estímulos ambientales-consumo de droga y manifestación de la RC compensatoria. Hasta ahora, hemos aplicado la entrevista a bebedores crónicos y rehabilitados de alcohol (Miranda y Barrientos, 2009b) y consumidores de cocaína (Miranda, Barrientos y Bautista, 1996). Los datos indican que los procesos de condicionamiento median la tolerancia a estas drogas.

IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA FARMACODEPENDENCIA

Decíamos al principio del trabajo que la tolerancia esta ligada íntimamente al fenómeno de la dependencia, ya que la disminución de los efectos de la droga por el consumo repetido a una dosis fija, puede conducir a los inicios de los síntomas de retirada. No obstante, el usuario de la droga puede posponer o eliminar esos síntomas consumiendo más droga. Goldstein et al. (1974), destacados farmacólogos, sugirieron que una teoría satisfactoria de la tolerancia y la dependencia, debería ofrecer una explicación unitaria de estos fenómenos, ya que estos se desarrollan, persisten y desaparecen juntos, como si reflejaran el mismo cambio biológico subyacente.

El modelo de condicionamiento de la tolerancia ofrece tal mecanismo unitario: La provocación de RCs compensatorias por los estímulos asociados al consumo de una droga. De acuerdo a este punto de vista, los sujetos tolerantes esperan la droga a causa de que ellos están presentes en los ambientes asociados a su consumo. Sin embargo, si no consumen la droga, ellos exhibirán la RC compensatoria. Estas RCs compensatorias son un componente principal de los síntomas de retirada y pueden funcionar como un aspecto importante del deseo por la droga (para una revisión amplia, ver Siegel, 1999). Tanto los deseos por la droga como las RCs compensatorias son provocados por las señales asociadas a las drogas de consumo y pueden jugar un papel crítico en la recaída, la cual puede ocurrir después de una prolongada abstinencia. Recientemente se ha sugerido que algunas estructuras del sistema límbico, aquellas ligadas con la recompensa, pudieran estar involucradas en la búsqueda y recaída por las drogas inducidas por las señales ambientales asociadas a las drogas como la cocaína (Lee, Milton y Everitt, 2006; Volkow et al., 2006). Las manipulaciones farmacológicas de estas estructuras, así como de las señales ambientales podrían representar una estrategia de tratamiento para reducir la recaída y tratar la abstinencia en adictos humanos.

Si el mecanismo que explica la dependencia es la manifestación de la RC compensatoria, entonces su desaparición puede terminar también la tolerancia y la dependencia. Teóricamente, esto puede llevarse a cabo sometiendo a un proceso de extinción a la RC compensatoria. El proceso habitual sería presentar los estímulos asociados al consumo de la droga y que en su presencia ya no se consumiera la droga. No obstante, hay dos dificultades: la primera es la identificación de todos los estímulos asociados al consumo de la droga y la segunda, es que al principio, la presentación de los estímulos asociados a la droga provocarían RCs compensatorias que pueden conducir a alteraciones graves de la homeostasis del consumidor de la droga. Una alternativa para que estos estímulos pierdan la capacidad de provocar las RCs compensatorias sin causar severas descompensaciones homeostáticas en el organismo podría involucrar las técnicas desarrolladas por Joseph Wolpe llamadas de desensibilización sistemática. Sin embargo, es necesario realizar investigaciones para llevar esto a la práctica.

CONCLUSIONES

En el presente manuscrito se presentó evidencia de que el aprendizaje pavloviano contribuye al desarrollo de la tolerancia y adicción a las drogas. El punto central de esta contribución es considerar a la administración de una droga como un ensayo de condicionamiento; donde los estímulos ambientales, incluyendo los preparativos de la droga presentes en el momento de administrarla, constituyen el EC y la estimulación farmacológica el EI. El desarrollo de tolerancia ocurre a causa de que los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga provocan una RC compensatoria que atenúa los efectos incondicionales de la droga.

La RC compensatoria se hace evidente sí se presentan los estímulos asociados a la droga sin que se administre esta última. Siegel (1989, 1999) sugiere que esta RC compensatoria es un componente esencial del síndrome de abstinencia.

Aún cuando la tolerancia y adicción a las drogas se han explicado por un mecanismo común, la RC compensatoria, muy poco se ha hecho sobre el proceso

de rehabilitación de consumidores de drogas tomando en cuenta al modelo propuesto por Siegel, esto último podría ser el desafío de nuevas investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, W., Yeh, S., Woods, L. y Mitchell, C. (1969). Drug test interaction as a factor in the development of tolerance to the analgesic effect of morphine. ***The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics***, **168**, 251-257.
- Advokat, C. (1980). Evidence for conditioned tolerance of the tail flick reflex. ***Behavioral Neural Biology***, **29**, 385-389.
- Allan, L., Siegel, S., y Tangen, J. (2005). A signal detection analysis of contingency data. ***Learning & Behavior***, **33** (2), 250-263.
- Dafters, R. y Anderson, G. (1982). Conditioned tolerance to the tachycardia effect of ethanol in human. ***Psychopharmacology***, **78**, 365-367.
- Goldstein, A., Aronow, L. y Kalman, S. (1974). ***Principles of drug actions: The basis of pharmacology*** (2nd Edition). New York: Wiley.
- Greely, J. y Cappell, H. (1985). Associative control of tolerance to the sedative and hypothermic effects of chlordiazepoxide. ***Psychopharmacology***, **86**, 487-493.
- Hinson, R., Poulos, C., y Cappell, H. (1982). Effects on pentobarbital and cocaine in rats expecting pentobarbital. ***Pharmacology Biochemistry and Behavior***, **16**, 662-666.
- Hinson, R., Poulos, C., y Thomas, W. (1982). Learning in tolerance to haloperidol-induced catalepsy. ***Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry***, **6**, 395-398.
- Kalant, H., LeBlanc, A., y Gibbins, R. (1971). Tolerance and dependence on some non-opiate psychotropic drugs. ***Pharmacology Review***, **23** (3), 135-191.
- Kayan, S., Woods, L. y Mitchell, C. (1969). Experience as a factor in the development of tolerance to the analgesic effect of morphine. ***European Journal of Pharmacology***, **6**, 333-339.

- Le, A., Poulos, C. y Cappell, H. (1979). Conditioned tolerance to the hypothermic effect of ethyl alcohol. **Science**, **206**, 1109-1110.
- Lee, J., Milton, A. y Everitt, B. (2006). Cue-induced cocaine seeking and relapse are reduced by disruption of drug memory reconsolidation. **The Journal of Neuroscience**, **26**, 5881-5887.
- Melchior, C. y Tabakoff, B. (1981). Modification of environmentally-cued tolerance to ethanol in mice. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, **168**, 175-180.
- Miranda, F. y Barrientos I. (2009a) Control pavloviano en el desarrollo de tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol en humanos (remitido para publicación).
- Miranda, F. y Barrientos I. (2009b) Factores de condicionamiento pavloviano en consumidores crónicos de alcohol. (remitido para publicación).
- Miranda F., Barrientos I. y Bautista S. (1996). Participación de procesos de condicionamiento pavloviano en el consumo de cocaína. **Revista de Alternativas de Psicología**, **1**, 37-44.
- Miranda F., Vila J. y Nieto J. (1990). Efectos de un estímulo condicionado inhibitorio sobre la manifestación de la tolerancia a la adipsia inducida por escopolamina. Documento presentado en el XXXI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Qro. Querétaro.
- Newlin, B. (1986). Conditioned compensatory response to alcohol placebo in humans. **Psychopharmacology**, **88**, 247-251.
- O'Brien, Ch. (1996). Drug addiction and drug addiction. En A. Goodman Gilman, L. S. Goodman y A. Gilman (Eds.). **Las bases farmacológicas de la terapéutica**, 9ª edición. México: Mc Graw-Hill.
- Pavlov, I. (1927). **Conditioned reflexes**. London: Oxford University Press.
- Poulos, C. y Hinson, R. (1982). Pavlovian conditional tolerance to haloperidol catalepsy: evidence of dynamic adaptations in the dopaminergic system. **Science**, **218**, 491-492.
- Poulos, C. 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., Wilkinson, D. 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.**
- Siegel, S. (1975). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. ***Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89**, 498-506.
- Siegel, S. (1978). Tolerance to the hypothermic effect of morphine in the rat is a learned response. ***Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92**, 1137-1149.
- Siegel, S. (1979). The role of the conditioning in drug tolerance and addiction. En J. D. Keehn (Ed.), ***Psychopathology in Animals. Research and Treatment Implications***. New York: Academic Press.
- Siegel, S. (1983). Classical conditioning, drug tolerance, and drug dependence. En Israel, Y., Glaser, B., Kalant, H., Popham, R., Schmidt, W. y Smart, R. (Eds.), ***Research Advances in Alcohol and Drug Problems***. New York: Plenum Press.
- Siegel, S. (1989). Pharmacological conditioning and drug effects. En Oglesby W y Goudy A (Eds.), ***Tolerance and sensitization to psychoactive drugs***. Clifton, NJ: Human Press.
- Siegel, S. (1999). Drug anticipation and drug addiction. The 1998 H. David Archibald Lecture. ***Addiction*, 94 (8)**, 1113-1124.
- Siegel, S. (2008). Learning and the wisdom of the body. ***Learning & Behavior*, 36 (3)**, 242-252.
- Siegel, S., Baptista, M., Kim, J., McDonald, R. y Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology: The basis of tolerance. ***Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8 (3)**, 276-293.
- Siegel, S., Hinson, R., Krank, M. y McCully (1882). Heroin 'overdose' death: the contribution of drug-associated environmental cues. ***Science*, 216**, 436-437.
- Siegel, S. y Ramos, B. (2002). Applying laboratory research: Drug anticipation and the treatment of drug addiction. ***Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10 (3)**, 162-183.
- Volkow, N. D., Wang, G., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, M., Ma, Y. y Wong, C. (2006). Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. ***The Journal of Neuroscience*, 26**, 6583-6588.

White, A., Roberts, D. y Best, P. (2002). Context-specific tolerance to the ataxic effects of alcohol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **72**, 107-110.