



# CONTROL PAVLOVIANO EN EL DESARROLLO DE TOLERANCIA CRUZADA ENTRE NICOTINA Y ALCOHOL EN HUMANOS: RESULTADOS PREELIMINARES

Alberto Rodríguez Arauz<sup>1</sup>, Ivonne Barrientos Noriega<sup>2</sup>, Rosa Isela Ruiz García<sup>3</sup>,  
Florencio Miranda<sup>4</sup>

Facultad de Estudios Superiores Iztacala  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## RESUMEN

En este experimento se evaluó la participación de procesos de condicionamiento pavloviano en el desarrollo de tolerancia cruzada a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco (0.9 mg por cigarro) y el alcohol (20 ml de brandy en 80 ml de refresco). Se utilizaron cuatro grupos de sujetos humanos. El primer grupo fumó cigarros de tabaco durante cinco ensayos en un ambiente experimental. El segundo grupo fumó los cigarros de tabaco durante cuatro ensayos, en el quinto ensayo, los cigarros se substituyeron por el consumo de alcohol. Los cinco ensayos se llevaron a cabo en el mismo ambiente experimental. El tercer grupo fue idéntico al segundo grupo con excepción de que el quinto ensayo se llevó a cabo en un ambiente diferente al experimental. El cuarto grupo consumió alcohol en el cuarto experimental durante un solo ensayo y sin haber fumado cigarros de tabaco. Los resultados mostraron que el primer grupo desarrolló tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco. El segundo grupo desarrolló tolerancia cruzada nicotina-alcohol. En el tercer grupo no se observó la

<sup>1</sup> Psicólogo egresado de la FES Iztacala-UNAM

<sup>2</sup> Profesora de la carrera de Psicología de la FES Iztacala-UNAM

<sup>3</sup> Profesora de la carrera de Psicología de la FES Iztacala-UNAM

<sup>4</sup> <sup>3</sup>Toda correspondencia enviar a Dr. Florencio Miranda: [fmirandah@yahoo.com](mailto:fmirandah@yahoo.com)

tolerancia cruzada. Los resultados son discutidos en términos de procesos de condicionamiento pavloviano.

DESCRIPTORES: Tolerancia, condicionamiento, nicotina, alcohol, tasa cardiaca.

#### ABSTRACT

In this experiment was evaluated the participation of pavlovian conditioning processes in the development of cross-tolerance to the cardiovascular effects of tobacco nicotine (0.9 mg per cigarette) and alcohol (20 ml de brandy in 80 ml of soda). Four groups of human subjects were used. The first group smoked tobacco cigarettes during five trials in an experimental environment. The second group smoked tobacco cigarettes during four trials. In the fifth trial the cigarettes were substituted by alcohol consumption. The five trials were carried out in the same experimental environment. The third group was identical to the second group with the exception of the fifth trial which was carried out in an environment different to that of the experimental one. The four group drank alcohol just one trial in experimental environment and this group never smoked tobacco cigarettes. The results showed that the first group developed tolerance to the effects of tobacco nicotine. The second group developed cross-tolerance to nicotine-alcohol. In the third group cross-tolerance was not observed. The results are discussed in terms of the pavlovian conditioning processes.

KEY WORDS: Tolerance, Conditioning, Nicotine, Alcohol, Heart rate.

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 (Golstein, Aronow y Kalman, 1974).

Tradicionalmente las disciplinas biomédicas, particularmente la farmacología, han interpretado la tolerancia en términos de los cambios neuroquímicos y/o fisiológicos inducidos durante la administración de una droga (Kalant, LeBlanc y Gibbins, 1971). No obstante, desde las décadas de 1960 y 1970 se ha sugerido 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 (Adams, Yeh, Woods y Mitchell, 1969; Kayan, Woods y Mitchell, 1969; Siegel, 1975, 1978, 1999; Siegel, Baptista, Kim, McDonlad y Weise-Kelly, 2000; Siegel y Ramos, 2002 ).

La contribución de estos estímulos a la tolerancia, ha sido analizada utilizando los principios del condicionamiento pavloviano. La idea central de este análisis sostiene que la tolerancia se produce a causa de que los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga, provocan una respuesta condicionada compensatoria (RCC), que atenúa los efectos incondicionales de la droga (Siegel, 1979, 1983, 1999; Siegel et al., 2000; Siegel y Ramos, 2002).

El apoyo empírico de este análisis proviene de la investigación con animales en la cual se han valorado diversos parámetros que afectan el condicionamiento y su relación con el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia (ver Siegel, 1989). Una tendencia lógica de este análisis fue su extensión a estudios de tolerancia con humanos. Por ejemplo Dafters y Anderson (1982) evaluaron la tolerancia a los efectos cardiovasculares del etanol en humanos. En este estudio los sujetos consumieron en varias ocasiones alcohol en un ambiente distintivo y un placebo en otro ambiente. Cuando los sujetos fueron sometidos a una prueba de tolerancia en ambos ambientes, se observó que los sujetos fueron tolerantes si la prueba se condujo en el ambiente asociado al consumo de alcohol. Por otro lado, Epstein, Caggiula, Perkins, Mc Keensie y Smith (1991) valoraron la tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco. Ellos sometieron a dos grupos de sujetos a fumar cigarros de tabaco durante cinco ensayos. La diferencia entre los grupos fue que uno de ellos fumó los cigarros siempre en un mismo ambiente, mientras que el otro grupo fumó en ambientes diferentes. Los resultados mostraron que el grupo que fumó los cigarros en un mismo ambiente fue el único que desarrolló tolerancia.

El presente estudio fue diseñado para obtener evidencia adicional de que la tolerancia se debe a factores de condicionamiento al evaluar si la tolerancia cruzada entre dos drogas, la nicotina del tabaco y el alcohol, es modulada por las señales ambientales asociadas al consumo de una de ellas. Diferentes grupos de sujetos humanos fumaron cigarros que contenían nicotina en un ambiente. Después que desarrollaron tolerancia a la nicotina del tabaco, fumaron cigarros con nicotina o consumieron alcohol en el mismo ambiente o en uno diferente al

que se utilizó durante la adquisición de tolerancia, la respuesta que se monitoreo durante todo el experimento fue la tasa cardiaca.

## MÉTODO

### *Sujetos:*

Se utilizaron 40 estudiantes de ambos sexos de la carrera de Psicología de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, cuyas edades fueron de 19-24 años. El requisito de selección fue que fumaran de 2 a 3 cigarros por día y que consumieran alcohol de 1 a 2 veces por mes. Además, los sujetos no deberían tener problemas de salud ni estar consumiendo medicamentos al inicio de la investigación.

### *Aparatos y materiales:*

La tasa cardiaca se registró con un fotopletismógrafo (HR/BVP IOIT: Thouhgt Technology LTD). Sesenta transparencias relacionadas con el consumo de cigarros y/o alcohol. Un proyector de transparencias (Kodak). Una grabadora AIWA 130 y una cinta con música de los Doors.

### *Drogas:*

Las drogas que se utilizaron fueron la nicotina del tabaco (Marlboro: 0.9 mg por cigarros) y alcohol (Brandy Presidente: 38 GL) mezclado en refresco de cola (20 ml de brandy en 80 ml de refresco).

### *Situación Experimental:*

Las sesiones experimentales se llevaron a cabo en un cuarto de 4 x 5 m iluminado por dos lámparas de luz blanca (100 W 100 V). En una de las paredes del cuarto se colocó una pantalla de 1.5 x 1.5 m en la cual se proyectaron las transparencias a razón de una por cada 10 segundos. Enfrente de la pantalla, a una distancia de 3 m se colocó una mesa de 1.7 x 0.9 m con una silla, en la cual se sentó al sujeto. El cuarto experimental contaba con un extractor de aire, el cual se mantuvo en funcionamiento durante el curso de las sesiones experimentales.

Las transparencias y la música se utilizaron como estímulos asociados al consumo de la nicotina.

*Procedimiento:*

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro grupos (n=10), el grupo Nicotina-Nicotina (N-N) se sometió al desarrollo y prueba de tolerancia a la nicotina en el mismo ambiente; el grupo Nicotina-Alcohol ambiente igual (N-Ai) se sometió al desarrollo y prueba de tolerancia cruzada al alcohol en el mismo ambiente; en el grupo Nicotina-Alcohol ambiente diferente (N-Ad) la prueba de tolerancia cruzada se llevó a cabo en un ambiente diferente al de desarrollo de tolerancia y el grupo no Nicotina-Alcohol (nN-A) no se sometió al desarrollo de tolerancia a la nicotina y solo consumió alcohol una sola ocasión. A todos los sujetos se les dieron instrucciones para que no consumieran alcohol ni cigarrillos durante tres días antes del experimento, también se les informó que participarían en un experimento en el que debían fumar y/o beber alcohol.

Cada uno de los sujetos participó individualmente en una sesión de una hora aproximadamente, la cual dio inicio a las 8:00 am. La sesión comenzó informando a los sujetos el procedimiento para fumar al mismo tiempo que un investigador les colocaba el pletismógrafo en el dedo índice de la mano izquierda. Posteriormente recibieron instrucciones para relajarse durante quince minutos. Al final de este periodo se tomó la línea base de su frecuencia cardiaca.

Después que se tomó la línea base, los sujetos fueron sometidos a cuatro ensayos de desarrollo de tolerancia con un intervalo entre ensayos de diez minutos. Cada ensayo consistió en fumar cuatro bocanadas con un intervalo entre bocanadas de veinte segundos. Cada bocanada consistió en fumar (aspirando) el humo del cigarro por la boca durante dos segundos, manteniendo el humo en los pulmones durante dos segundos. Tres minutos después de terminar de fumar las cuatro bocanadas se tomó la lectura de su frecuencia cardiaca. Tres minutos antes de dar la primera bocanada se apagaron las luces del cuarto experimental y se proyectaron las transparencias en la pantalla, al mismo tiempo que se encendía la grabadora con la cinta musical. Este ambiente perduró hasta que se

tomó la lectura de la frecuencia cardíaca. Durante el intervalo entre ensayos se encendían las lámparas, se dejaban de proyectar las transparencias y se apagaba la grabadora. Los sujetos podían conversar con los experimentadores durante este tiempo.

El quinto ensayo fue la prueba de tolerancia cruzada. Este ensayo fue idéntico a los cuatro anteriores para el grupo N-N. Para el grupo N-Ai el ensayo fue similar a los anteriores con excepción de que en lugar de fumar se les dio la bebida alcohólica y el tiempo para consumirla fue de cinco minutos. Diez minutos más tarde se les tomó la lectura de su frecuencia cardíaca. Para el grupo N-Ad el ensayo fue idéntico al quinto ensayo del grupo N-Ai, con la excepción de que no se apagaron las luces del cuarto experimental. Además, las transparencias no se proyectaron ni se encendió la grabadora con la cinta musical. Para el grupo nN-A, este ensayo fue el único y fue idéntico al ensayo 5 del grupo N-Ad.

## RESULTADOS

Los resultados de la línea base del experimento se muestran en la porción izquierda de la figura 1. Como puede observarse, la media de la tasa cardíaca para los grupos N-N, N-Ai y N-Ad fue de 68.6, 71 y 72.4 latidos por minuto respectivamente. Un ANOVA de una vía no mostró diferencias significativas entre los grupos,  $F(2,27)=1.581$ ,  $p>0.05$ .

Los cambios en la tasa cardíaca a través de los cuatro ensayos de adquisición de tolerancia se muestran en la porción derecha de la figura 1. El efecto inicial de la nicotina del tabaco fue incrementar la tasa cardíaca en los tres grupos. Como puede observarse este efecto disminuyó en el curso de las sesiones, haciéndose cada vez menos pronunciado el efecto de la nicotina del tabaco. Un ANOVA factorial con grupos (N-N, N-Ai, N-Ad) y ensayos (1, 2, 3 y 4) como factores reveló que el efecto principal de ensayos fue significativo,  $F(3, 108)=19.085$ ,  $p<0.001$ , mientras que los efectos principales de grupos,  $F(2, 108)=1.323$ ,  $p>0.05$  y de la interacción grupos-ensayos,  $F(6, 108)=1.935$ ,  $p>0.05$ , no fueron significativos.

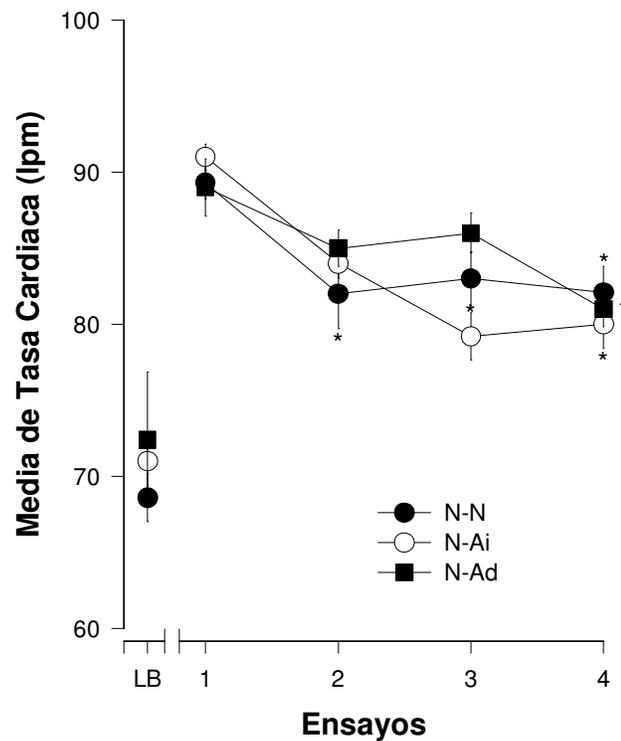


Figura 1. Se muestra la media de la tasa cardiaca  $\pm$  error estándar durante el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco. LB: Línea base; N-N: grupo nicotina-nicotina; N-Ai: grupo nicotina-alcohol ambiente igual; N-Ad: grupo nicotina-alcohol ambiente diferente. \* significa diferencias significativas con el primer ensayo después de la prueba Newman-Keuls ( $p < 0.05$ )

Los resultados de la prueba de tolerancia cruzada se muestran en la figura 2. La media en la tasa cardiaca para los grupos N-N, N-Ai, N-Ad y nN-A fue de 78, 75, 83.8 y 88.6 latidos por minuto respectivamente. Un ANOVA de una vía reveló diferencias significativas entre los grupos,  $F(3, 36) = 17.413$ ,  $p < 0.001$ . Las comparaciones posteriores con la prueba Newman Keuls indicaron que el grupo N-Ad difirió significativamente de los grupos N-N y N-Ai, y que no hubo diferencias

significativas entre los grupos N-N y N-Ai. El grupo nN-A también difirió significativamente de los grupos N-N y N-Ai y aunque se observa una diferencia visual con el grupo N-Ad, esta diferencia no fue significativa. La media de la tasa cardiaca durante la línea base para el grupo nN-A fue de 74.3 latidos por minuto (datos no mostrados). Una prueba t de student mostró diferencias significativas con los resultados que se obtuvieron durante la prueba con alcohol del mismo grupo,  $t_9=5.5190$ ,  $p<0.003$ .

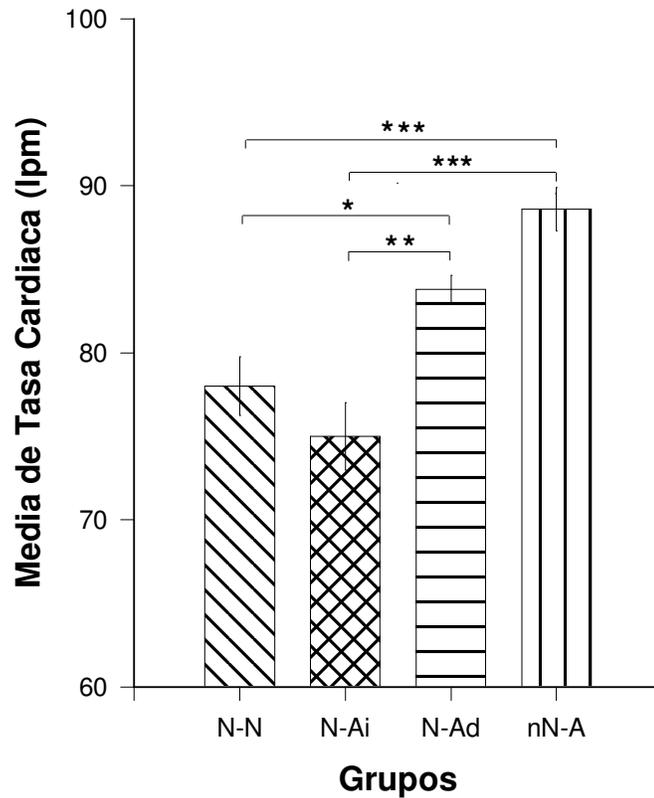


Figura 2. Se muestra la media de la tasa cardiaca  $\pm$  error estándar durante la prueba de tolerancia cruzada nicotina-alcohol. LB: Línea base; N-N: grupo nicotina-nicotina; N-Ai: grupo nicotina-alcohol ambiente igual; N-Ad: grupo nicotina-alcohol ambiente diferente; nN-A grupo no Nicotina-Alcohol. \*, \*\* y \*\*\* significan diferencias significativas después de la prueba Newman-Keuls a nivel de significación de  $p<0.05$ ,  $p<0.001$  y  $p<0.0001$ , respectivamente.

## DISCUSIÓN

Los resultados mostraron varios aspectos de interés. Primero, la exposición reiterada a la nicotina del tabaco produjo un desarrollo similar de tolerancia aguda a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco en los grupos N-N, N-Ai y N-Ad. Estos resultados extienden las observaciones de Epstein et al. (1991) sobre el desarrollo de tolerancia aguda a la nicotina del tabaco. Segundo, la sustitución de la nicotina del tabaco por la bebida alcohólica produjo tolerancia cruzada, y tercero, la tolerancia cruzada no se observó si la prueba se llevó a cabo en un ambiente diferente al de desarrollo de la tolerancia.

En resumen este experimento mostró que la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol solo se exhibe si la prueba de la tolerancia cruzada se lleva a cabo en el mismo ambiente donde se desarrolló la tolerancia. Esta especificidad ambiental de la tolerancia cruzada no es fácilmente interpretada por teorías las cuales enfatizan que la estimulación farmacológica reiterada induce cambios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos que conducen al desarrollo de tolerancia (Goldstein et al., 1974). Estas teorías son silenciosas en cuanto al papel de los estímulos ambientales asociados a las administraciones de una droga en el desarrollo de tolerancia.

Esta especificidad ambiental de la tolerancia cruzada también se ha demostrado en estudios con animales utilizando diversos compuestos como etanol e hidralazina (Le y Kalant, 1987), pentobarbital y anfetamina (Hinson y Rhijnburger, 1984) y pentobarbital y etanol (Cappell, Roach y Poulos, 1981). Aunque otros han fracasado en observar tolerancia cruzada entre morfina y fentanil en humanos (Johnson y Faull, 1998). Sin embargo, ver Siegel y Kim (2000) para análisis.

El modelo de condicionamiento sugiere que los estímulos ambientales asociados a las administraciones de una droga tienen un papel central en el desarrollo de tolerancia, ya que estos, provocan una RCC que atenúa los efectos incondicionales de una droga, observándose de esta manera la tolerancia. La

ausencia de estos estímulos no provoca la RCC. Por lo tanto, no se observa una reducción de los efectos de una droga (ver Siegel, 1979).

Este modelo es capaz de explicar la tolerancia cruzada entre nicotina y alcohol observada en el presente experimento. En el lenguaje del modelo, los estímulos ambientales asociados a las administraciones de la nicotina provocaron una RCC que fue capaz de sumarse con el efecto agudo del alcohol. En otras palabras, los estímulos ambientales, en el ensayo de prueba de tolerancia cruzada, provocaron la disminución de la tasa cardiaca de los sujetos del grupo N-Ai. De acuerdo con el modelo, este efecto se sumó algebraicamente al incremento de la tasa cardiaca provocado por la ingesta de alcohol. El resultado neto que observamos fue la disminución de los efectos agudos del alcohol sobre la tasa cardiaca, comparado con los grupos N-Ad y nN-A.

Es conveniente mencionar que en este experimento no hicimos ningún intento por proporcionar evidencia directa de que una RCC subyace a la tolerancia cruzada. Sin embargo, como lo sugiere Cappell, Roach y Poulos (1981) si lo que se requiere para que la tolerancia ocurra es la sumación algebraica de una respuesta incondicionada y una RCC, la tolerancia cruzada es una predicción necesaria para cualquier par de drogas que tengan efectos incondicionados y condicionados opuestos sobre un sistema particular de respuestas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, W. J., Yeh, S. Y., Woods, L. A. y Mitchell, C. L. (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.
- Cappell, H., Roach, C. y Poulos, C. X. (1981). Pavlovian control of cross-tolerance between pentobarbital and ethanol. *Psychopharmacology*, **74**, 54-57.
- Dafters, R. y Anderson, G. (1982). Conditioned tolerance to the tachycardia effect of ethanol in human. *Psychopharmacology*, **78**, 365-367.

- Epstein, L. H., Caggiula, A. R., Perkins, K. A., McKensie, S. J. y Smith, J. A. (1991). Conditioned tolerance to the heart rate effects of smoking. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **39**, 15-19.
- Goldstein, A., Aronow, L. y Kalman, S. M. (1974). *Principles of drug actions: The basis of pharmacology* (2nd Edition). New York: Wiley.
- Hinson, R. F. y Rhijnsburger, M. (1984). Learning and cross effects: thermic effects of pentobarbital and amphetamine. *Life Sciences*, **34** (26): 2633-2640.
- Johnson, S. y Faull, C. (1998). The absence of 'cross-tolerance' when switching from oral morphine to transdermal fentanyl. *Palliative Medicine*, **12**: 74.
- 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.
- Kayan, S., Woods, L. A. y Mitchell, C. L. (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. D. y Kalant, H. (1987). Role of pavlovian conditioning in the development of tolerance and cross-tolerance to the hypothermic effect of ethanol and hydralazine. *Psychopharmacology*, **92** (2): 210-214.
- 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* (pp. 143-168). New York: Academic Press.
- Siegel, S. (1983). Classical conditioning, drug tolerance, and drug dependence. En Israel, Y., Glaser, B. F., 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. (1989). Pharmacological conditioning and drug effects. En W. M. Oglesby y A. J. Goudy (Eds.). *Tolerance and sensitization to psychoactive drugs*. Clifton, NJ: Humana Press.
- Siegel, S. (1999). Drug anticipation and drug addiction. The 1998 H. David Archibald Lecture. *Addiction*, **94** (8): 1113-1124.

- Siegel, S., Baptista, M. A. S., Kim, J. A., McDonald, R. V. y Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology: The basis of tolerance. ***Experimental and Clinical Psychopharmacology***, **8** (3): 276-293.
- Siegel, S. y Kim, J. (2000). Absence of cross-tolerance and the situational specificity of tolerance. ***Palliative Medicine***, **14**: 75-77.
- Siegel, S. y Ramos, B. M. C. (2002). Applying laboratory research: Drug anticipation and the treatment of drug addiction. ***Experimental and Clinical Psychopharmacology***, **10** (3): 162-183.