

Tolerancia al Pentobarbital y Sensibilización a la Anfetamina Producidas por Procesos Asociativos¹

*Tolerance to Pentobarbital and Sensitization to Amphetamine Due
to Associative Processes*

Javier Vila, Eduardo Peñalosa y Francisco Escobedo

Maestría en Farmacología Conductual, Escuela Nacional de Estudios
Profesionales Iztacala

RESUMEN

Recientemente se ha señalado al condicionamiento Pavloviano como responsable de la tolerancia los fármacos. Este fenómeno ha sido demostrado en varios fármacos. Y se ha enfatizado el papel de los estímulos contextuales en el momento de administración de la droga.

En el presente experimento se analiza la tolerancia condicionada al pentobarbital como función diferencial del tipo de contexto empleado, y además se evalúan los efectos de la anfetamina sobre sujetos tolerantes a Pentobarbital. En un primer experimento, ratas Long Evans recibieron 20 inyecciones de pentobarbital en un ambiente distintivo y posteriormente recibieron 2 pruebas (30 mg/kg, 50 mg/kg) de tolerancia a los efectos sedantes del pentobarbital, en el ambiente distintivo o en un ambiente previamente asociado a inyecciones de solución salina. Cuando los sujetos fueron probados en el ambiente asociado a la droga, mostraron tolerancia, pero cuando fueron probados en el ambiente de salina no fueron tolerantes. Estos resultados confirman la tolerancia condicionada a los efectos sedantes del Pentobarbital, utilizando comparaciones intra-grupo. En un segundo experimento, ratas Long Evans fueron habituadas a beber una solución de leche evaporada. Posteriormente recibieron 7 inyecciones de pentobarbital en un ambiente distintivo y 7 inyecciones de solución salina en otro ambiente. Finalmente las ratas recibieron 3 pruebas de consumo de leche, la primera sin anfetamina, la segunda 15 min., después de una inyección de 4 mg/kg de anfetamina en el ambiente distintivo de pentobarbital, y la tercera 15 min., después de una inyección de 4 mg/kg de anfetamina en el ambiente asociado a la solución salina. Los resultados muestran que cuando la anfetamina es administrada en el ambiente distintivo de pentobarbital produce un efecto anoréxico más intenso que cuando es administrada en el ambiente asociado a la solución salina. Estos datos sugieren que la sensibilización a los efectos anoréxicos de la anfetamina, esta medida por

¹ Este trabajo fue presentado en el VII Congreso de Análisis Experimental de la Conducta. Oaxtepec, agosto de 1984. Se pueden solicitar sobretiros a cualquiera de los autores a la Coordinación General de Estudios de Posgrado, ENEP Iztacala, Apdo. Postal #314,54090 Tlalnepantla, Edo. de México.

factores asociativos. En general los dos experimentos apoyan el hecho de que la tolerancia a los fármacos pueda deberse a condicionamiento Pavloviano.

DESCRIPTORES: Pentobarbital, amfetamina, condicionamiento clásico, tolerancia condicionada, sensibilización.

ABSTRACT

It has been suggested that drug tolerance is amenable to an analysis based on Pavlovian conditioning processes. Conditioned tolerance has been demonstrated with several drugs, and the role of contextual stimuli in the establishment of conditioned tolerance has been discussed extensively.

The present study demonstrated conditioned tolerance as a function of the type of contextual stimuli; it also assessed the effects of amphetamine on subjects tolerant to pentobarbital. In Experiment 1, rats received 20 pentobarbital injections in the presence of distinctive contextual stimuli. Then, they were given two tolerance tests of the sedative effects of pentobarbital (30 and 50 mg/kg). These tests were conducted in the presence of contextual stimuli associated with drug injections and saline injections. Rats tested under drug-associated contextual stimuli showed tolerance, but they were not tolerant when tested under saline-associated contextual stimuli. In Experiment 2, rats were trained to drink evaporated milk. Then, they were given seven pentobarbital injections in a distinctive environment and seven saline injections in a different environment. Then, they were given three milk consumption tests. During the first test the rats were allowed to drink without the effects of drugs; during the second test sessions the rats were injected the 4 mg/kg of amphetamine and were tested under the presence of stimuli associated with pentobarbital injections; the last was conducted under the effects of the same dose of amphetamine but in the presence of stimuli.

DESCRIPTORS: Pentobarbital, amphetamine, classical conditioning

La tolerancia es definida cuando la respuesta a un fármaco disminuye como consecuencia de administraciones repetidas de dicho fármaco. Varias teorías enfatizan el papel de procesos asociativos en el desarrollo de la tolerancia (Hinson y Siegel 1982). El papel del condicionamiento ha estado basado en la sugerencia de Pavlov (1927) de que la administración de una droga puede ser entendida como un ensayo de condicionamiento en donde los estímulos que regularmente preceden a la droga sirven como estímulo condicionado (EC) para los efectos de la droga, la cual funcionaría como estímulo incondicionado (EI). La administración repetida de la droga produce la formación de una asociación entre el EC ambiental y el farmacológico. La manifestación de esta asociación es el desarrollo de una respuesta condicionada (RC) opuesta en dirección a los efectos de la droga administrada, y por tanto capaz de cancelar o minimizar a el fármaco administrado. Así el desarrollo de la tolerancia a una droga puede ser entendido como el desarrollo de una RC opuesta farmacológicos de la droga.

De acuerdo con la interpretación anterior, un organismo con una historia de administración de alguna droga deberá presentar una mayor tolerancia cuando la droga es administrada en un contexto de estímulos previamente

asociados con la droga, en comparación de un contexto de estímulos asociados a la ausencia de la droga. Esta situación ha sido ampliamente demostrada para los efectos de varias drogas; morfina (Siegel, 1979, 1982), heroína (Siegel, Hinson, Krank y Mc Cully, 1982), etanol (Hinson y Siegel, 1979), anfetamina (Poulos, Wilkinson y Cappel, 1981), pentobarbital (Hinson, Poulos y Cappel, 1982), haloperidol (Hinson, Poulos y Thomas, 1982) y escopolámina (Poulos y Hinson, 1984).

Todos los trabajos realizados a la fecha, solamente han realizado comparaciones entre grupos y se ha medido la RC de tolerancia una sola vez. Así los diseños empleados utilizan un grupo de ratas con una historia farmacológica común y posteriormente una mitad recibe una administración de la droga en un ambiente asociado a su administración y la otra mitad del grupo recibe la prueba de tolerancia administrando la droga en el ambiente no asociado a la droga. Asimismo se tiene un grupo control sin historia farmacológica, al cual únicamente se le administra placebo, a este grupo también se le hacen las pruebas de tolerancia correspondientes, es decir a una mitad en las señales de droga y a otra mitad en las señales de no droga. Los datos siempre muestran que la tolerancia solamente se presenta en la mitad del grupo experimental que es probado en las señales de droga y la RC de tolerancia no se presenta ni en los dos subgrupos del grupo control, ni en la mitad restante del grupo experimental. Como puede notarse, los grupos solamente son medidos una vez y en una sola dosis para la evaluación de la tolerancia. Sin embargo es necesario señalar que, dado que supuestamente la tolerancia es producto de aprendizaje discriminativo, señal A — droga, señal B — no droga, cabe esperar que la RC de tolerancia sólo se observe ante la señal de droga y no a la señal de no droga y que ésta anule los efectos del fármaco, lo que implicaría que un mismo sujeto puede ser o no tolerante a una droga, dependiendo del ambiente que se le presente. De este modo sí se presenta la señal A, sería tolerante a la droga, pero si posteriormente se le presenta la señal B, no lo sería. Una demostración de este tipo enfatizaría el hecho de la RC de tolerancia, es una respuesta discriminativa condicionada por procedimientos Pavlovianos, la cual es dependiente de la presencia o ausencia de una señal específica.

Por tanto uno de los objetivos del presente trabajo pretende evaluar la posibilidad de medir la RC de tolerancia en más de una situación para un mismo grupo de sujetos con historia farmacológica de pentobarbital, demostrando así un condicionamiento discriminativo.

Por otro lado, se ha visto que el condicionamiento a un EC de una droga puede modular las respuestas a otras drogas. Así ratas condicionadas a un RC de tolerancia al pentobarbital presentan tolerancia a los efectos del etanol (Cappel, Roach y Poulos, 1981) o una sensibilización a los efectos de actividad producidos por administración de cocaína (Hinson y Col., 1982), siempre que las drogas sean administradas ante el EC de pentobarbital. Estos datos permiten suponer que estos efectos se deben a que la RC de tolerancia al pentobarbital interactúa con los efectos producidos por otras drogas, si el

efecto de la droga es en sentido opuesto al de la RC de pentobarbital se tendrá tolerancia al fármaco administrado, pero si el efecto es en el mismo sentido de la RC de pentobarbital se tendrá una sensibilización de los efectos del fármaco administrado.

Los datos anteriores, muestran evidencia de que la RC a los efectos de las drogas se presenta en sentido opuesto al de la droga empleada como El. Al presente, solamente se han realizado tres estudios que evidencien la interacción de la RC a una droga, con los efectos producidos por otras drogas; se ha evaluado con los efectos hipotérmicos del etanol (Cappell y Col., 1981), con los efectos de excitación producidos por cocaína (Hinson y Col., 1982) y recientemente a los efectos polidípticos del fenobarbital (Poulos y Hinson, 1984). Un segundo objetivo del presente trabajo es evaluar la interacción de la RC de tolerancia al pentobarbital con los efectos anoréxicos de la anfetamina.

El presente trabajo pretende en general ampliar el modelo de tolerancia condicionada, propuesto por Siegel (1979, 1982). Primeramente, demostrando la tolerancia condicionada a los efectos de inmovilidad producidos por el pentobarbital en una situación que evalúe la RC tolerancia a dos dosis distintas de la droga administradas ante diferentes ambientes, dentro de un mismo grupo de sujetos (experimento 1). Por otro lado, se pretende demostrar que la tolerancia condicionada al pentobarbital puede alterar los efectos anoréxicos de la anfetamina (experimento 2).

EXPERIMENTO 1

Se ha demostrado ampliamente que el desarrollo de la tolerancia es una función del ambiente empleado en las administraciones de droga, esta evaluación se ha realizado en una sola medición de la tolerancia. En el presente experimento se desarrolló la tolerancia a los efectos de inmovilidad producidos por el pentobarbital y se midió la RC de tolerancia en dos situaciones para dos grupos de ratas, uno con el EC asociado a la droga y otro con el EC asociado a su ausencia.

Posteriormente, las dosis de droga se aumentaron y se realizó una segunda prueba de tolerancia en dos situaciones, en donde a cada grupo se le invirtió el EC empleado en la primera prueba. Si la RC de tolerancia es una RC discriminativa debe de ser una función del tipo de EC presentado a cada grupo en las pruebas realizadas.

METODO

Sujetos: Se utilizaron 52 ratas machos de la cepa Long Evans con un promedio de 80 días de edad y 300 gramos de peso, provenientes del bioterio general de la ENEP Iztacala, UNAM. Los sujetos eran experimentalmente ingenuos y estuvieron mantenidos con acceso libre a comida y agua en jaulas hogar individuales.

Aparatos: Se utilizaron dos ambientes: un cuarto experimental de 5 por 2 metros, con luz artificial continua, equipado con una serie de anaqueles que permitían situar en ellos las jaulas hogar de los animales cada vez que el procedimiento lo indicara. El cuarto contaba con dos puertas para su ventilación. En este espacio se contaba con un generador de ruido blanco que se utilizaba a una intensidad de 90 dB en las sesiones correspondientes. El otro ambiente era el cuarto habitación o bioterio en donde los animales permanecían por todo el día y en el cual no existía ningún ruido.

Procedimiento: Para propósito del presente trabajo, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: el grupo experimental, al cual se le administraba pentobarbital en días alterados con inyecciones intraperitoneales (Ip) de solución salina, y el grupo de control, al que siempre se le administró solución salina, se utilizaron dos dosis de pentobarbital en el transcurso del experimento: 30 mg/kg para las fases de entrenamiento y para la primera prueba, y 50 mg/kg para la segunda prueba. La respuesta a medir fue el tiempo de sueño definido como inmovilidad.

Fase I: Los sujetos del grupo experimental fueron entrenados a diferenciar entre dos ambientes de administración; uno, el cuarto experimental donde los sujetos eran trasladados para después ser inyectados Ip con pentobarbital, el otro era el bioterio, en donde únicamente se administraba solución salina. El entrenamiento consistió de 36 sesiones divididas en días alternados para cada situación. Las sesiones impares se realizaban en el cuarto experimental con presencia continua de ruido blanco, los sujetos permanecían en esta situación 60 min. divididos en 15 min., previos a la inyección y 45 min. posteriores a ésta. Las sesiones pares se realizaban en el bioterio en donde no existía ninguna manipulación ambiental y se inyectaba solución salina. Para los sujetos del grupo control las condiciones experimentales fueron similares con la modificación de administrarles solución salina en ambas situaciones ambientales.

Fase II; En la sesión 37 se llevó a cabo la primera prueba, que consistió en administrar a todos los sujetos 30 mg/kg. de pentobarbital en ambos ambientes. Para lo cual los sujetos del grupo control y experimental fueron divididos en dos subgrupos cada uno, cada subgrupo recibió la inyección Ip de pentobarbital o en el bioterio (ambiente novedoso) o en el cuarto experimental (ambiente familiar), registrándose el tiempo de inmovilidad o sueño posteriormente durante 15 min.

Fase III; Durante las sesiones 38 y 39 se rentrenó a los sujetos en las condiciones de la fase uno, alternándose cada día una situación ambiental distinta, tanto para el grupo experimental como para el grupo control.

Fase IV; En la sesión 40 los grupos fueron divididos de la misma manera que en la primera prueba y recibieron un procedimiento similar, pero esta vez la dosis de pentobarbital se aumentó a 50 mg/kg y además se invirtió la situación ambiental de la primera prueba para cada subgrupo, así si un subgrupo recibió la primera prueba en el bioterio, recibió la segunda prueba en el cuarto experimental. Nuevamente se midió el tiempo total de inmovilidad de sueño durante los 150 min. que duró la prueba.

RESULTADOS

Los datos obtenidos muestran que el tiempo de sueño es distinto en el grupo experimental dependiendo del ambiente (familiar o novedoso) en el que la prueba de tolerancia fue realizada independientemente de la dosis de pentobarbital empleada. La figura 1 muestra el tiempo de sueño obtenido para cada uno de los grupos en las pruebas de tolerancia. Para el grupo control nunca se obtuvo una diferencia de sueño en ninguno de los dos ambientes de la prueba, ni para la dosis de 30 mg/kg. (Wilcoxon, $T = 28,14$; $p < 0.05$), ni en la segunda prueba con 50 mg/Kg. de pentobarbital (Wilcoxon; $T = 37,17$; $p < 9.05$). Cuando el grupo experimental recibió las pruebas de tolerancia siempre presentó mayor inmovilidad el subgrupo que recibía pentobarbital en el ambiente familiar, tanto para la primera prueba (Wilcoxon; $T = 13,14$, $p < 0.05$), como en la segunda prueba (Wilcoxon; $T = 6,14$). Comparaciones del subgrupo experimental que recibió la primera prueba en el ambiente novedoso con el grupo control, no muestran diferencias significativas en cuando a su tiempo de sueño durante la primera prueba de tolerancia (Mann-Whitney; $U = 83.5, 51$; $p < 0.05$), el subgrupo experimental que recibió la primer prueba en el ambiente familiar sí presenta diferencias significativas con el

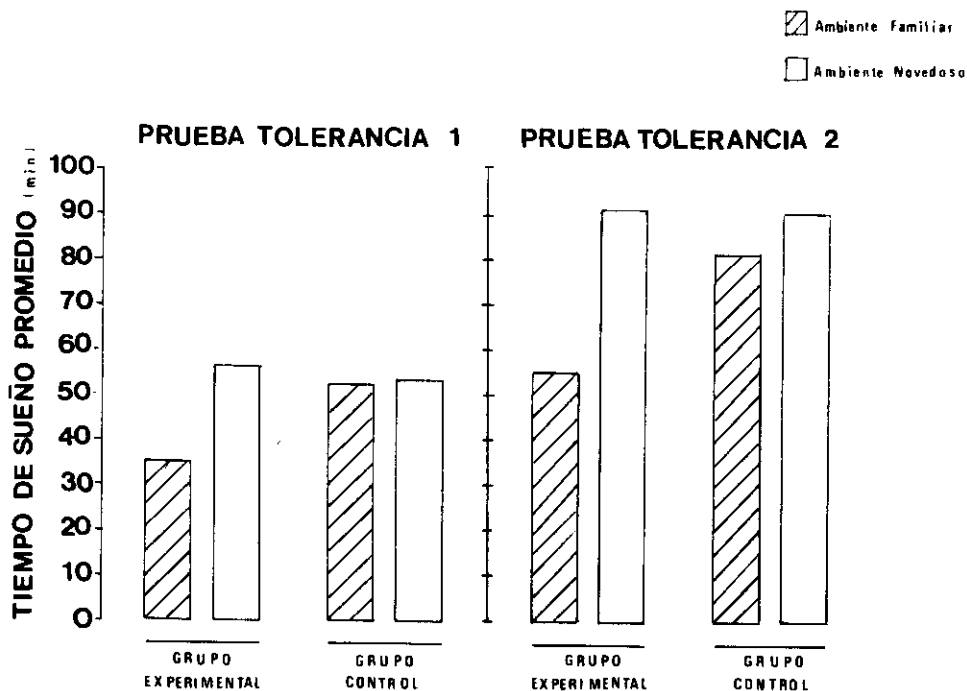


Fig. 1. Tiempo de sueño para cada grupo como una función del ambiente presente en la prueba de tolerancia.

grupo control (Mann-Whitney; $U = 40.5, 42; p < 0.05$). Por otro lado comparando el subgrupo experimental que recibió la prueba 2 en el ambiente novedoso tampoco muestra diferencia de tiempo de sueño con el grupo control (Mann-Whitney; $U = 66.5, 42; p < 0.05$), en cambio el subgrupo que recibió la prueba 2 en el ambiente familiar sí muestra una diferencia de sueño con el grupo control (Mann-Whitney; $U = 38.5, 51; p < 0.05$). Siempre que el grupo experimental recibió pentobarbital en el ambiente familiar tuvo un menor tiempo de sueño que los demás sujetos de los otros subgrupos sin importar si la dosis fuese de 30 mg/kg. o de 50 mg/kg.

DISCUSION

Los datos obtenidos sugieren que el control de la tolerancia a los efectos de inmovilidad del pentobarbital es dependiente de la situación ambiental que esté presente en el momento de administración de la droga, así si los estímulos presentes son los que acompañan normalmente a la droga los sujetos serán tolerantes a el pentobarbital, pero si la situación ambiental no es la que normalmente acompaña a la administración del pentobarbital los sujetos no presentarán tolerancia alguna. Este control ambiental de la tolerancia ha sido demostrado en varias situaciones (ver Siegel, 1982, para revisión), sin embargo nunca había sido demostrado en pruebas intra-grupo como en el presente experimento. El hecho de que un mismo grupo de sujetos muestre tolerancia o no en función de los estímulos presentes sugiere dos puntos: primeramente que la tolerancia en este tipo de situaciones es producto de aprendizaje asociativo y que es una RC de tipo discriminativo ya que se presenta ante un estímulo determinado y no ante otro. El primer punto ha sido bien documentado a la fecha (Siegel, 1982), pero el segundo punto no ha recibido tanta atención aún a pesar de que Pavlov (1927) habla ya de RC discriminativas y de los procedimientos necesarios para generarlas. Los datos de este experimento concuerdan con los reportes de discriminación de Pavlov (1927) sin embargo para hablar de un control de estímulos estrictamente, es necesario realizar otras pruebas como lo es la de generalización (MacKintosh, 1974), además de la presencia o ausencia de una RC en el presente trabajo se habla de discriminación no sólo porque la RC se presente ante un estímulo determinado sino porque el procedimiento utilizado corresponde al de condicionamiento diferencial señalado por Pavlov (1927).

EXPERIMENTO 2

Los resultados del experimento anterior demuestran que la tolerancia condicionada es una función del EC presente en el momento de administración de la droga, lo cual puede ser explicado por la presencia de una RC

compensatoria opuesta a los efectos de la droga durante el EC. Esta respuesta compensatoria ha sido evidente en estudios en los que se administra una segunda droga que actúa en la misma dirección que la supuesta RC compensatoria, lo cual ha constituido una técnica sensible para la evaluación de respuestas compensatorias a las drogas (Hinson y Col., 1982). En el presente experimento se intentó detectar la presencia de una RC compensatoria al pentobarbital mediante la administración de anfetamina durante las señales precedentes al pentobarbital. Se sabe que la anfetamina produce anorexia en animales privados de alimentos (Poulos y Col. 1981), si una RC compensatoria está presente en la tolerancia condicionada a los efectos sedantes del pentobarbital, la administración de anfetamina durante la RC podría sumar sus efectos a los de la RC. De esa manera si la anfetamina como El produce anorexia, al presentarse junto a la RC sus efectos anoréxicos deben de ser mayores.

Así a grupos de ratas se les administró anfetamina ante la presencia y ante la ausencia de las señales de pentobarbital.

METODO

Sujetos: Se utilizaron 16 ratas de la cepa Long Evans, con un peso aproximado de 250 grs., ocho de los sujetos tenían historia de administración de pentobarbital, los cuales fungieron como grupo experimental, y los ocho restantes como grupo control.

Aparatos: Se emplearon los mismos ambientes del experimento uno.

Procedimiento: Todos los sujetos fueron sometidos a un período de aclimatación a beber leche evaporada al 33% con agua durante 7 días consecutivos en los que se les daba acceso a la solución durante 30 minutos. Una vez concluida la aclimatación se procedió a las siguientes manipulaciones: el grupo experimental recibió un total de 7 inyecciones intraperitoneales de pentobarbital (30 mg/kg) en un ambiente en el que estaba presente un ruido blanco de 90 db (ambiente familiar), estas administraciones se llevaron a cabo en días alternados con 7 inyecciones de solución salina administradas en el bioterio y sin la presencia del ruido blanco (ambiente novedoso), las inyecciones eran administradas 15 min. después de colocar a los sujetos en el ambiente correspondiente. Para el grupo control se dio el mismo número de inyecciones alternadas de igual manera en ambos ambientes, pero siempre recibieron solución salina.

Después de los 14 ensayos de condicionamiento a todos los sujetos se les dieron 3 pruebas en donde se registró el consumo de leche al 33% durante 30 min., las pruebas fueron las siguientes:

- 1) Consumo sin administración de drogas
 - 2) Consumo con administración de anfetamina en el ambiente familiar.
 - 3) Consumo con administración de anfetamina en el ambiente novedoso.
- Estas pruebas se llevaron a cabo en días separados y bajo 24 hrs. de pri-

vacación de comida para cada prueba. La dosis de anfetamina fue de 4 mg/kg. y fue administrada intraperitonealmente 20 minutos antes de cada prueba en la situación correspondiente.

RESULTADOS

Los presentes datos muestran que la anfetamina tuvo un efecto anoréxico tanto para el grupo experimental (Friedman; $Xr^2 = 84.2, 6.25, P < 0.05$) como para el grupo control (Friedman; $Xr^2 = 12,06 6: 5; P < 0.05$) señalando en ambos casos una disminución del consumo de leche cuando fue administrada independientemente de la condición experimental. En la figura 2 se observa que el consumo de leche fue menor en las pruebas con anfetamina,

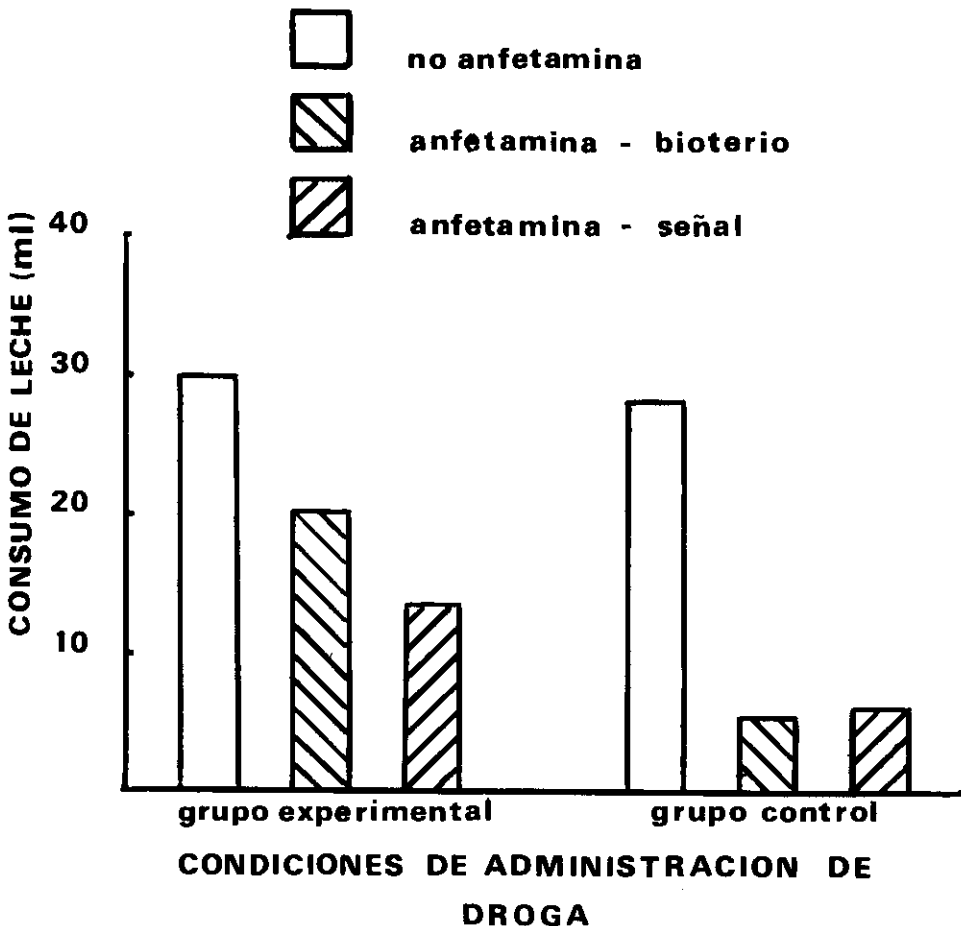


Fig. 2. Consumo de leche en el grupo control y experimental en función del ambiente de prueba.

que en la prueba sin anfetamina en ambos grupos, pero que la magnitud de la anorexia es dependiente del ambiente que se haya administrado la anfetamina en el grupo experimental y no lo es en el grupo control, de ese modo en el grupo control no hay diferencia de consumo en las pruebas con anfetamina en los ambientes (Wilcoxon; $T = 11.25,4$; $P < 0.05$), pero si la hay en el consumo de leche de las pruebas con anfetamina del grupo experimental (Wilcoxon; $T = 0,4$) habiendo un menor consumo de leche en el ambiente familiar que en el ambiente novedoso. El efecto de anorexia siempre fue más marcado para el grupo control que para el grupo experimental, pero únicamente fue diferencial en el caso del grupo experimental.

DISCUSIÓN

Los datos del presente experimento muestran que el efecto anoréxico de la anfetamina es dependiente de las señales presentes al momento de administración en el caso del grupo experimental. Se puede suponer la presencia de una RC compensatoria al pentobarbital que es opuesta a los efectos del pentobarbital, pero que es capaz de aumentar el efecto anoréxico de la anfetamina. Los presentes resultados son coherentes con otros trabajos similares que han encontrado sensibilización a un segundo fármaco administrado ante las señales de un primero (Hinson y Col., 1982; Poulos y Hinson, 1984). Aún cuando los efectos de la anfetamina hayan sido mayores para el grupo control, la presencia de un efecto diferencial de anorexia para el grupo experimental permite suponer para este grupo la presencia de una RC compensatoria al pentobarbital, ya que aun cuando pueda haber razones farmacológicas que expliquen por qué el efecto anoréxico es mayor que en el grupo control (p. ej. historia farmacológica de los sujetos) no existe al presente ningún argumento farmacológico que explique el efecto diferencial anoréxico del grupo experimental, es por esto que la interpretación más coherente para esto es la psicológica.

DISCUSIÓN GENERAL

En los presente trabajos se intentó extender el modelo de tolerancia condicionada (Siegel, 1979) a dos situaciones; primeramente a mediciones repetidas de un mismo grupo de sujetos tolerantes que evidencien un control discriminativo en el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia condicionada, y en segundo lugar el evidenciar una RC a pentobarbital detectada con los efectos anoréxicos de la anfetamina. Los datos obtenidos son coherentes a la literatura existente sobre tolerancia condicionada, ya que tanto el haber mostrado un control discriminativo de la RC, como el haber mostrado su naturaleza compensatoria, amplían los conceptos del condicionamiento pavloviano a la tolerancia a los efectos de inmovilidad del pen-

tobarbital. Se puede decir en el presente caso que la tolerancia es una función directa de las señales presentes al momento de la administración del fármaco, ya que éstas pueden producir una RC compensatoria que puede disminuir los efectos del fármaco o sensibilizar al organismo a la administración de una segunda droga.

Una de las limitantes de haber demostrado un control discriminativo de la tolerancia es el hecho de no haber realizado más pruebas que den evidencia de este control, como lo podría ser la obtención de un gradiente de generalización que mostrara a la tolerancia condicionada como una función de las propiedades físicas de las señales utilizadas. La evidencia anterior sugiere la participación de una RC compensatoria que es condicionada a las señales de droga y que es capaz de alterar los efectos de la droga que se administre, sin embargo recientemente se ha cuestionado el que la RC farmacológica sea opuesta a los efectos de los fármacos (Zellner, Dacanay y Riley, 1984), los datos obtenidos en el presente trabajo apoyan la idea de una RC compensatoria, pero solamente el estudio de las drogas como factores de aprendizaje, además de farmacológicos nos permitirá entender cómo cambia la conducta de un organismo ante la presentación repetida de una droga.

REFERENCIAS

- CAPPELL H., ROACH C. y POVLOS C. (1981) Pavlovian control of cross tolerance between pentobarbital and ethanol. *Psychopharmacology*, 74, 54-57.
- HINSON R., POULOS C. y CAPPELL H. (1982) Effects of pentobarbital and cocaine in rats expecting pentobarbital. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 16, 661-666.
- HINSON R. y SIEGEL S. (1979) The contribution of Pavlovian conditioning to ethanol tolerance and dependence. En H. Rigter y J. Crabbe, (Eds) *Alcohol Tolerance dependence and addiction*. Amsterdam Elsevier, Holland.
- HINSON R. y SIEGEL S. (1982) Neuropharmacological bases of drug tolerance and dependence. *Journal of Psychosomatic Research*, 26, 495-503.
- MACKINTOSH N.J. (1974) *The Psychology of animal learning* Academic Press, New York.
- PAVLOV I.P. (1927) *Conditional reflexes*. Oxford, Oxford University Press.
- POULOS C. X. y HINSON R. (1982) Pavlovian conditional tolerance to haloperidol catalepsy: Evidence of dynamic adaptation in the Dopaminergic System. *Science*, 218, 491-492.
- POULOS C. X. y HINSON R. (1984) A Homeostatic model of Pavlovian Conditioning Tolerance to Scopolamine-induced adipsia. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 10, 75-89.
- POULOS C.X., SILKINSON D.A. y CAPPELL H. (1981) Homeostatic regulation and Pavlovian conditioning in tolerance to amphetamine induced anorexia. *Journal of comparative and Physiological Psychology*, 95, 735-746.
- SIEGEL S. (1979) The role of conditioning in drug tolerance and addiction. En: *Kheen Psychopathology in animals*. Academic press, New York.
- SIEGEL S. (1982) Opioid expectation modifies opioid effects. *Fed. Proceedings*, 41, 7 2339-2343.
- SIEGEL S., HINSON R., KRANK M. y Mc CULLY J. (1982) Heroin overdose death: contribution of drug associated environmental cues. *Science*, 216, 436-437.
- ZELLNER D., DACANAY R. y RILEY A. (1984) Opiate withdrawal: The result of conditioning or Physiological mechanisms?. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 20, 175-180.