

Participación de factores de condicionamiento Pavloviano en el desarrollo de la tolerancia a los efectos cardiovasculares producidos por la nicotina del tabaco

Pavlovian conditioning factors in the development of tolerance to the cardiovascular effects produced by tobacco nicotine

Javier Vila, Rosa I. Ruiz, Fabián Trejo y Florencio Miranda

Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalnepantla de Baz, México

Resumen

Se llevaron a cabo dos experimentos para evaluar la tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco (0.9 mg por cigarro) en humanos. En el primero, se observó el desarrollo de la tolerancia farmacológica a los efectos de la nicotina sobre la tasa cardíaca; y en el segundo se examinó la participación de procesos de condicionamiento Pavloviano en la tolerancia condicionada y desarrollo de la respuesta condicionada compensatoria (RCC), respuesta que se observó opuesta al incremento inicial provocado en la tasa cardíaca por la nicotina. Se utilizaron dos grupos de participantes en cada experimento. En el primer experimento, un grupo fumó cigarrillos de tabaco, y el otro, cigarrillos de lechuga (placebo), durante cinco ensayos. En el segundo experimento, ambos grupos fumaron cigarrillos de tabaco durante cinco ensayos, un grupo en un contexto distinto y un segundo grupo fumo cigarrillos de placebo en otro contexto. Los resultados del primer experimento mostraron que la exposición crónica a la nicotina produjo tolerancia aguda a los efectos sobre la tasa cardíaca; mientras que en el segundo experimento, la exposición reiterada de la droga junto con la manipulación del contexto asociado a su administración produjo tolerancia condicionada a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco. Asimismo, exhibieron una RCC de disminución de la tasa cardíaca cuando se administró placebo en el contexto donde antes se administró la nicotina. Los resultados son discutidos en términos del modelo de tolerancia condicionada propuesto por Siegel (1977).

Palabras clave: tolerancia, condicionamiento, nicotina, humanos.

Abstract

Two experiments were carried out in order to assess human tolerance to the cardiovascular effects of tobacco nicotine (0.9mg per cigar). The development of pharmacological tolerance to the effects of nicotine on the heart rate was examined in the first experiment. In the second experiment, participation of Pavlovian conditioning processes in conditioned tolerance and development of a conditioned compensatory response (CCR) were examined, the response being opposed to an initial increase provoked in the heart rate by the nicotine. Two groups of subjects were used in each experiment. In the first experiment, one group smoked tobacco cigarettes during five trials and the other group smoked lettuce cigarettes (placebo), during five trials. In the second experiment, both groups smoked tobacco cigarettes during five trials, one group in a different context, and a second group smoked placebo cigarettes during five trials in another context. Results of the first experiment revealed that the chronic administration of nicotine produced tolerance to the effects on the heart rate, whereas in the second experiment, the repeated administration of the drug in a distinct context produced conditioned tolerance to the cardiovascular effects of the tobacco nicotine. When the participants smoked placebo cigarettes in the same context where nicotine was administered, a CCR was observed. The results are discussed in terms of Siegel's conditioned tolerance model (1977).

Keywords: tolerance, conditioning, nicotine, humans.

Contacto: J. Vila, Av. De Los Barrios 1, Los Reyes, Iztacala, Tlalnepantla, Edo. Méx, México, CP 54980. javila@campus.iztacala.unam.mx

Cómo citar este artículo:

Vila, J., Ruiz, R. I., Trejo, F. y Miranda, F. (2013). Participación de factores de condicionamiento Pavloviano en el desarrollo de la tolerancia a los efectos cardiovasculares producidos por la nicotina del tabaco. *Revista de Psicología*, 22(1), 13-21. doi: 10.5354/0719-0581.2013.27715

Introducción

La nicotina es un psicoestimulante que ejerce efectos en el cerebro, la médula espinal, el corazón y otras estructuras al activar los receptores de la acetilcolina tipo nicotínicos. En el sistema nervioso periférico, incrementa la tasa cardíaca, la presión arterial y la contractibilidad cardíaca. En el sistema nervioso central, produce un incremento en la actividad psicomotora, las funciones cognitivas, la ejecución sensomotora, la atención y la consolidación de la memoria (Julien, 2002).

Diversos estudios han demostrado que se puede producir tolerancia farmacológica a los diferentes efectos producidos por la nicotina. Por ejemplo, se ha observado que la nicotina administrada a través de la inhalación del humo de cigarro de tabaco desarrolla tolerancia rápidamente a los efectos cardiovasculares (Epstein, Caggiula, Perkins, McKensie y Smith, 1991; Perkins et al., 1993; Perkins et al., 1994). También se ha observado que los usuarios de la nicotina del tabaco requieren de administraciones frecuentes, no solo para obtener el efecto de las primeras ocasiones, sino también para evitar el síndrome de abstinencia y los fuertes deseos por la droga (West y Russell, 1987).

Siegel (1977) propuso la idea que la tolerancia es resultado de procesos de aprendizaje. En esta idea el desarrollo de la tolerancia es influido por variables contextuales, particularmente, la historia de asociación de claves ambientales presentes durante la administración de la droga. Los efectos de dichas claves sobre la tolerancia fueron incorporados por Siegel en un modelo de condicionamiento basado en la sugerencia de Pavlov (1927/1997) de que la administración de una droga constituía un ensayo de condicionamiento. De acuerdo con este análisis de la tolerancia, las claves contextuales 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). A partir del planteamiento del modelo de condicionamiento de tolerancia, se realizaron varias investigaciones con animales y humanos que muestran que la tolerancia a las drogas puede ser modificada por factores de aprendizaje (Dafters y Anderson, 1982; Melchior y Tabakoff, 1981; Poulos, Hinson y Siegel, 1981, entre otros).

Desde la perspectiva de este modelo, el desarrollo de tolerancia ocurre porque las claves contextuales asociadas a las administraciones de la droga provocan una respuesta condicionada (RC) que es opuesta a los efectos de la droga, y esta RC antagonica (Siegel la denominó compensatoria) es capaz de atenuar los efectos de la droga (Siegel, 1999; Siegel, Baptista, Kim, McDonlad y Weise-Kelly, 2000; Siegel y Ramos, 2002). El carácter opuesto de la RC se debe a la preparación del

organismo ante la acción del fármaco y cumple una función adaptativa, ya que al contrarrestar los efectos de la droga permite que el organismo recupere su equilibrio homeostático. Así, esta respuesta condicionada compensatoria (RCC) permite explicar porqué ante la administración repetida de un fármaco sus efectos disminuyen, ya que la RCC atenuaría los efectos incondicionados de la droga, lo que produciría la tolerancia. Por tanto, esta tolerancia condicionada solo ocurriría ante las señales predroga (EC), lo que explicaría no solo el desarrollo de la tolerancia, sino también su ausencia en las situaciones en las que la droga es administrada ante otras señales ambientales (Siegel, 1999; Vila, 1989).

Siguiendo esta idea, Epstein et al. (1991) evaluaron la tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco en humanos. 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 contexto, mientras que el otro grupo fumó en un contexto diferente. Los resultados mostraron que el grupo que fumó los cigarros en un mismo contexto fue el único que desarrolló tolerancia. Por el contrario, la tolerancia no se observó cuando las claves ambientales que señalan la administración de la nicotina fueron cambiadas, demostrando así la especificidad contextual de la tolerancia. Sin embargo, Epstein no proporcionó evidencia directa de la manifestación de la RCC que subyace a la tolerancia.

De manera similar, Newlin (1986) llevó a cabo un experimento en el que evaluó la participación de la RCC en el desarrollo de tolerancia a los efectos sobre la temperatura periférica, tasa cardíaca, pulso y respuesta galvánica de la piel producidos por la administración de alcohol en participantes humanos. Sus resultados mostraron evidencia de que la RC ante el placebo solo se exhibió para el pulso, pero no para la temperatura periférica, tasa cardíaca y respuesta galvánica de la piel. Esto pudo haberse debido quizá a ciertos problemas metodológicos, como una muestra pequeña ($n = 6$) y disponer de tan solo dos sesiones de adquisición, que tal vez no fueron suficientes para el surgimiento de la RC y cuando se administró el placebo en el contexto asociado, la RCC no se manifestó.

La presente investigación se llevó a cabo con el objeto de identificar la RCC que subyace al desarrollo de tolerancia condicionada de los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco. Se plantearon dos experimentos. El primero fue diseñado para observar el desarrollo de tolerancia a los efectos producidos por la nicotina del tabaco sobre la tasa cardíaca independientemente del efecto del contexto. El segundo experimento intentó identificar la RCC y su participación en el desarrollo de la tolerancia a los efectos de la nicotina del tabaco sobre la

tasa cardíaca en humanos de acuerdo al modelo de tolerancia condicionada propuesto por Siegel (1977, 1999).

Experimento 1

El objetivo de este experimento fue evaluar el desarrollo de la tolerancia a los efectos producidos por la nicotina del tabaco sobre la tasa cardíaca. De acuerdo a los resultados de otras investigaciones (Epstein et al., 1991; Perkins et al., 1993) se puede predecir que los participantes a los que se les administre dosis repetidas de nicotina desarrollarán tolerancia en comparación con el grupo de participantes a los que se les administre nicotina en una sola ocasión.

Método

Participantes. La muestra estuvo compuesta por veinte estudiantes universitarios de la FES Iztacala, con un rango de edad de 19 y 24 años de edad, 12 hombres y 8 mujeres. El requisito de selección fue que fumaran de cinco a siete cigarros de tabaco por día. Los participantes seleccionados sin problemas de salud, tampoco estuvieron bajo prescripción médica al inicio ni durante la investigación. A cada uno de los participantes se le explicó en qué consistiría el experimento, fue informado de las normas y principios éticos para la investigación con humanos, de acuerdo con el código ético del psicólogo (Sociedad Mexicana de Psicología, 2009) y se le dio instrucciones para que no consumiera cigarros durante tres días antes del experimento (cabe señalar que los experimentadores no tuvieron control de consumo de los participantes antes del experimento).

Aparatos y fármacos. La tasa cardíaca se registró con un fotoplestismógrafo (HR/BVP IOIT: Thought Technology LTD). La droga que se utilizó fue la nicotina del tabaco (marca Marlboro: 0.9 mg de nicotina aproximadamente por cigarro). Para el placebo se utilizaron cigarros de lechuga marca Reelfive, los cuales carecen de nicotina.

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). Una mesa de 1.7 x 0.90 m con una silla. El cuarto tenía un extractor de aire, el cual se mantuvo en funcionamiento durante el curso de las sesiones.

Procedimiento. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos ($n=10$), grupo nicotina (GNIC) y grupo placebo (GPLA). Cada persona participó individualmente en una sesión de aproximadamente 45 minutos.

Uno de los experimentadores comenzó la sesión informando a cada participante el procedimiento para fumar. Después de aclarar dudas, otro de los experimentadores le tomó un registro de la tasa cardíaca. Posteriormente, se le pidió que se relajara durante diez minutos, siguiendo instrucciones grabadas (la técnica de relajación estuvo basada en la relajación muscular progresiva de Jacobson). Al final del periodo de relajación se tomó nuevamente un registro de su tasa cardíaca.

Fase de adquisición. Esta fase se llevó a cabo en una sesión con cuatro ensayos. Al inicio de la sesión se le dieron las instrucciones para fumar, de la siguiente manera: cada ensayo consistió en fumar cuatro bocanadas con un intervalo entre bocanadas de veinte segundos. Cada bocanada consistió en fumar (aspirar) el humo del cigarro por la boca durante dos segundos, manteniendo el humo en los pulmones durante dos segundos. Cinco minutos después de terminar de fumar las cuatro bocanadas se tomó un registro de la tasa cardíaca. El intervalo entre ensayos fue de cinco minutos (técnica de fumar basada en Epstein et al., 1991). Para el grupo que recibió placebo las condiciones contextuales fueron idénticas al grupo nicotina excepto que se administraron los cigarros de lechuga (placebo).

Prueba de tolerancia. Transcurridos cinco minutos después del último ensayo de adquisición, se llevó a cabo la prueba de tolerancia. Se administró nicotina a través de cigarros a los participantes de ambos grupos, las instrucciones para fumar fueron idénticas a las anteriores. Cinco minutos después de terminar de fumar las cuatro bocanadas se tomó un registro de la tasa cardíaca. Para un resumen del procedimiento ver la tabla 1.

Tabla 1
Diseño del experimento 1

Grupos	Adquisición	Prueba de Tolerancia
GNIC ($n = 10$)	B → N	B → N
GPLA ($n = 10$)	B → P	B → N

Nota: GNIC = Grupo Nicotina; GPLA = Grupo Placebo; N = Nicotina; P = Placebo; B = Ambiente B.

Resultados y discusión

El objetivo de este experimento fue observar el desarrollo de tolerancia a los efectos de la nicotina del tabaco sobre la tasa cardíaca. Los resultados de la línea base (antes y después de la relajación) se muestran con los puntos señalados en A y D (antes y después) de la figura 1. Como puede observarse, la media de la tasa cardíaca antes de la relajación, tanto del

grupo GNIC como el grupo GPLA, fue de 83 y 80 latidos por minuto, respectivamente. Después de la relajación se muestra una disminución de la tasa, con un promedio de 73 y 75 latidos por minuto. Un ANOVA mixto 2 (grupo) x 2 (antes y después) no encontró un efecto principal estadísticamente significativo de grupo, es decir, no existen diferencias significativas entre las medidas de la tasa cardíaca antes de la relajación entre los grupos GNIC y GPLA, $F(1, 18) = 0.39, p > .05$. Sin embargo, al comparar las medidas antes y después de la relajación se confirmó que sí existen diferencias para cada grupo $F(1, 18) = 24.89, p < .0001$. La interacción grupo por la condición antes y después de la relajación tampoco fue estadísticamente significativa, $F(1, 18) = 0.42, p > .05$.

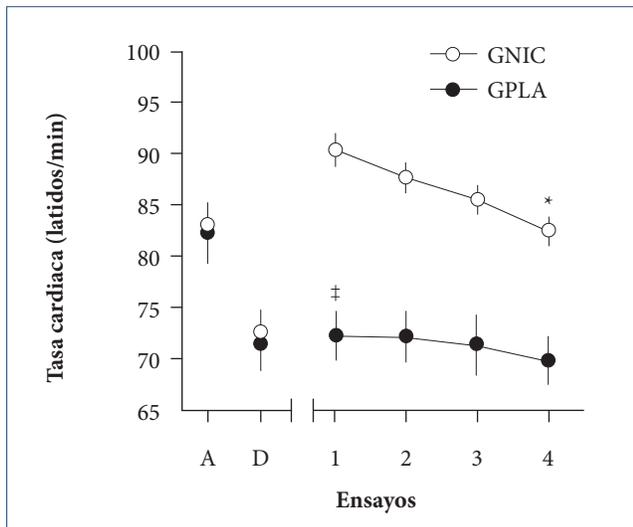


Figura 1. Muestra la media de la tasa cardíaca \pm error estándar durante el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco obtenidos por los participantes de ambos grupos (GNIC, grupo nicotina y GPLA, grupo placebo) en los diferentes ensayos de adquisición. A y D señalan la media de la tasa cardíaca obtenidos antes (A) y después (D) de la relajación. Se observa un decremento significativo en el grupo GNIC después de administraciones sucesivas de la droga. El símbolo * señala diferencias significativas en el primer y cuarto ensayo intra-grupo. El símbolo † indica diferencias significativas entre grupos.

Los cambios en la tasa cardíaca a través de los cuatro ensayos de adquisición de tolerancia se muestran en la parte derecha de la figura 1. El efecto inicial de la nicotina fue incrementar la tasa cardíaca en el grupo GNIC. Como puede observarse, este efecto disminuyó en función del número de exposiciones a la droga. Por el contrario, el grupo GPLA no mostró cambios significativos sobre la tasa cardíaca. Un ANOVA de medidas repetidas 2 (grupo) x 2 (condición) reveló diferencias estadísticamente significativas en el efecto principal de grupo, $F(1, 18) = 14.86, p < .001$, así como intra-grupo, al comparar las medidas de los cuatro ensayos de nicotina y los cuatro ensayos de placebo $F(5, 90) = 18.446, p < .0001$. Un aspecto importante es que existe un efecto de interacción significativo de grupos-ensayos, $F(5, 90) = 18.75, p < .0001$.

Los resultados de la prueba de tolerancia se muestran en la figura 2. Se observó que el promedio de la tasa cardíaca para el grupo GPLA fue de 95 latidos por minuto, mientras que para el grupo GNIC fue de 80 latidos por minuto. Una *t* de Student relacionada confirmó que las diferencias entre ambos grupos son estadísticamente significativas, $t(18) = 3.70, p < .002$. Estos resultados parecen confirmar que el grupo GNIC desarrolló tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco, en comparación con el grupo GPLA.

Los resultados son coherentes con los datos que muestran que la exposición a repetidas dosis de nicotina produce una disminución de sus efectos sobre la tasa cardíaca, manifestándose así la tolerancia (Epstein et al., 1991). Así, los resultados de este experimento muestran que cuando a un grupo de participantes se les administra nicotina de manera repetida, desarrollan tolerancia aguda a los efectos de la nicotina del tabaco sobre la tasa cardíaca, en comparación con un grupo control al cual se le administró nicotina en una sola ocasión (sesión de prueba). Estos resultados son consistentes y fortalecen los resultados de otras investigaciones sobre la existencia de tolerancia aguda a los efectos de la nicotina en participantes humanos (Perkins et al., 1993; Perkins et al., 1994). Esta tolerancia farmacológica ha sido explicada a partir de las acciones fármaco-dinámicas que produce una droga (Véase Micó, Moreno, Roca, Rojas y Ortega, 2000; Molero y Muñoz, 2005).

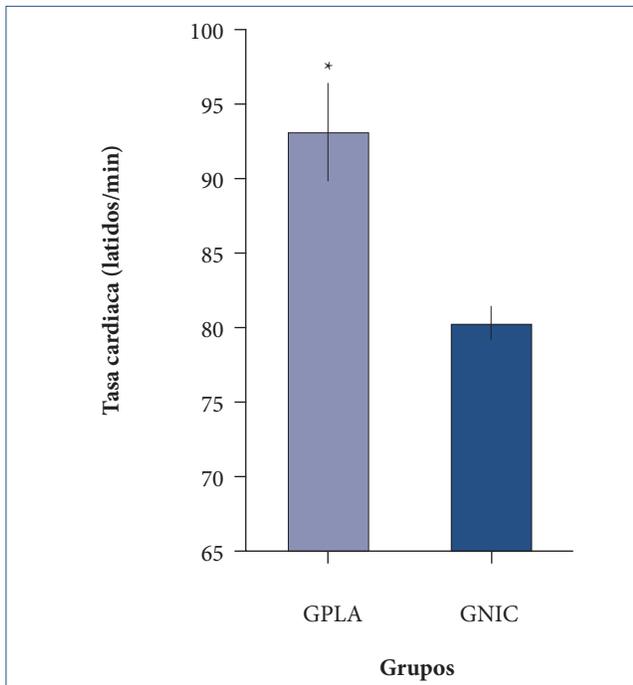


Figura 2. Muestra la media de la tasa cardíaca \pm error estándar durante la prueba de tolerancia obtenida por cada grupo. Como se puede observar, existe una diferencia significativa entre el promedio de latidos por minuto del grupo GPLA (placebo) y el grupo GNIC (nicotina). El símbolo * señala diferencias significativas entre los grupos.

Experimento 2

Se han llevado a cabo varias investigaciones con animales y humanos que muestran que la tolerancia puede ser modificada por factores de aprendizaje y proveen una fuerte evidencia al modelo de condicionamiento de tolerancia. Este modelo predice que la tolerancia se produce, en parte, porque las claves ambientales asociadas a la administración de una droga provocan una respuesta condicionada compensatoria (RCC), que atenúa los efectos incondicionales de la droga. El carácter opuesto de la RC se debe a la preparación del organismo ante la acción farmacológica, y cumpliría una función adaptativa al contrarrestar los efectos de la droga. Por lo tanto, a mayor número de emparejamientos entre una droga y su administración en un contexto de claves pre-droga habituales, mayor magnitud de la RC y mayor, en consecuencia, la atenuación de los efectos de la droga, es decir, mayor tolerancia (Siegel, 1999; Siegel et al., 2000; Siegel y Ramos, 2002).

El experimento de Epstein et al. (1991) evaluó la tolerancia demostrando la especificidad contextual de la tolerancia; sin embargo, Epstein no proporcionó evidencia directa de la manifestación de la RCC. Hay muy pocos estudios con humanos que evalúan la participación de la RCC que subyace a

la tolerancia (Newlin, 1986). En la mayoría de las investigaciones ha sido inferida partir de los resultados obtenidos, no comprobada empíricamente.

El presente experimento tuvo dos objetivos. Por una parte, evaluar la participación de procesos de condicionamiento Pavloviano en el desarrollo de tolerancia a los efectos de la nicotina del tabaco en humanos. Por otra parte, aportar evidencia empírica de la participación de la RCC en el desarrollo de tolerancia. De acuerdo con los resultados de investigaciones realizadas con animales de laboratorio, se hipotetiza que el grupo al que se administre nicotina asociada a las claves contextuales muestre tolerancia condicionada a los efectos sobre la tasa cardíaca ante dichas claves asociadas a la droga. A diferencia de otras investigaciones, en este experimento se hicieron manipulaciones específicas para observar la RCC en el contexto asociado al consumo de nicotina cuando se administra un placebo, en comparación con un grupo control.

Tabla 2

Diseño del experimento 2

Grupos	Adquisición	Prueba de RCC
GNIC ($n = 10$)	($n = 20$) A \rightarrow N B \rightarrow P	NAPA ($n = 10$) \rightarrow P NAPB ($n = 10$) \rightarrow P
	($n = 20$) A \rightarrow P B \rightarrow N	NBPA ($n = 10$) \rightarrow P NBPB ($n = 10$) \rightarrow P

Nota: GNIC = Grupo Nicotina; A = Ambiente A; B = Ambiente B; N = Nicotina; P = Placebo.

NAPA = Grupo Nicotina/EA Placebo en EA;
NAPB = Grupo Nicotina/EA Placebo en EB;
NBPA = Grupo Nicotina/EB Placebo en EA;
NBPB = Grupo Nicotina/EB Placebo en EB.

Método

Participantes. Participaron cuarenta estudiantes de la FES Iztacala, con un rango de edad de 19 y 24 años de edad, 25 hombres y 15 mujeres que cumplieron con los criterios de selección mencionados en el Experimento 1.

Aparatos y materiales. Además del aparato y la droga que fueron descritas en el experimento 1, se utilizó un reproductor de música y un CD de música de Reggae (se eligió este tipo de música a partir de un sondeo que se realizó entre la población estudiantil de la FES Iztacala con el fin de determinar qué tipo de música es mayormente asociada con el consumo del tabaco). En la mesa se encontraba también un computador.

Situación experimental. Las sesiones se llevaron a cabo en dos contextos para ambos grupos. Contexto A: Un cuarto iluminado por dos lámparas de luz blanca (100 w).

Una mesa de 1.7 x 0.90 m con una silla. El cuarto tenía un extractor de aire, el cual se mantuvo en funcionamiento durante el curso de las sesiones experimentales. Se contó con una mesa adicional en la cual se colocaron el computador y el reproductor de música. La música y un cambio de luz de normal a baja intensidad se utilizaron como claves asociadas al consumo de la nicotina del tabaco. Contexto B: Un cuarto iluminado por dos lámparas de luz blanca (100 w). Una mesa de 1.7 x 0.90 m con una silla. El cuarto tenía un extractor de aire, el cual se mantuvo en funcionamiento durante el curso de las sesiones experimentales (el acondicionamiento del Contexto B fue el mismo al del Experimento 1).

Procedimiento. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a cada condición experimental, veinte participantes consumieron nicotina en el Contexto A y placebo en el Contexto B; los veinte participantes restantes consumieron nicotina en el Contexto B y placebo en el Contexto A. El procedimiento fue igual al descrito con anterioridad en el Experimento 1.

Fase de adquisición. Esta fase se llevó a cabo en una sesión con cuatro ensayos. Al inicio de cada sesión se le dieron las instrucciones para fumar, idénticas a las del Experimento 1. Cuando las sesiones fueron de administración de la nicotina y se llevaron a cabo en el Contexto A, los ensayos se condujeron de la siguiente manera: tres minutos antes de dar la primera bocanada se realizó un cambio en la intensidad de la luz ambiental del cuarto (de normal a baja intensidad) y se presentó la música. Durante el intervalo entre ensayos se hizo el cambio de intensidad de luz (de baja a normal) y se interrumpió la música. Cuando las sesiones de administración de la nicotina fueron en el Contexto B, los ensayos fueron idénticos a los de administración de la droga, pero no hubo cambios de luz ambiental ni se presentó la música.

Cuando los participantes recibieron placebo (cigarro de lechuga); las condiciones contextuales fueron idénticas a la administración de nicotina excepto por el uso del placebo.

Prueba de tolerancia. La prueba de tolerancia fue idéntica a la descrita en el método del Experimento 1.

Prueba de la RCC. Para la prueba de RCC, se dividió a cada grupo en dos subgrupos ($n = 10$), administrando placebo (cigarros de lechuga) a cada uno de los grupos en presencia o ausencia de las claves contextuales relacionadas o no con el consumo de nicotina: el subgrupo que consumió nicotina en el Contexto A y placebo en el mismo contexto (NAPA); el subgrupo que consumió nicotina en el Contexto A, pero se administró placebo en el contexto B (NAPB); el subgrupo que consumió nicotina en el Contexto B y placebo

en el mismo contexto (NBPB) y el subgrupo que consumió nicotina en el Contexto B, pero se administró placebo en el Contexto A (NBPA). Además se tomó un registro de la tasa cardíaca. Para un resumen del procedimiento ver tabla 2.

Resultados y discusión

Los resultados de la línea base (antes y después de la relajación) se muestran con los puntos señalados en A y D de la figura 3. Como puede observarse, la media de la tasa cardíaca para cada grupo fue de 80 y 77 latidos por minuto, respectivamente, y después de la relajación muestran una disminución, con un promedio de 65.85 y 70.5 latidos por minuto. Un ANOVA 2 (grupo) x 2 (antes y después) no encontró un efecto principal estadísticamente significativo de grupo. Esto quiere decir que las medidas de tasa cardíaca para ambos grupos antes de la relajación no difieren, $F(1, 18) = 0.23$, $p > .05$. Sin embargo, al comparar las medidas antes y después de la relajación confirmó que sí existen diferencias para cada grupo $F(1, 18) = 29.59$, $p < .001$. La interacción grupo por condición (antes y después de la relajación) tampoco fue estadísticamente significativa, $F(1, 18) = 0.44$, $p > .05$.

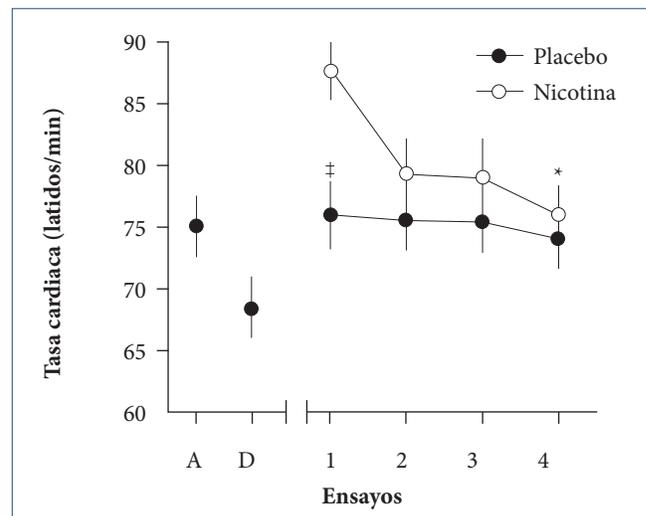


Figura 3. Muestra la media de la tasa cardíaca \pm error estándar durante el desarrollo de tolerancia condicionada a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco obtenidos por los participantes de ambos grupos en la fase de adquisición; los círculos abiertos muestran una disminución del efecto sobre la tasa cardíaca después de administraciones sucesivas de nicotina, mientras que los círculos cerrados muestran el efecto obtenido después de administraciones de placebo en el mismo contexto. El símbolo * señala diferencias significativas en el primer y cuarto ensayo intra-grupo; el símbolo † indica diferencias entre grupos en el primer ensayo de adquisición.

Los cambios en la tasa cardíaca a través de los cuatro ensayos de adquisición de tolerancia se muestran en la parte derecha de la figura 3. Los datos de este experimento muestran que el efecto inicial de la nicotina del tabaco fue incrementar la tasa cardíaca. Como puede observarse este efecto disminuyó en el curso de los ensayos, haciéndose cada vez menos pronunciado, evidenciando así el desarrollo de tolerancia, en comparación con los ensayos en los que se administró placebo. Un ANOVA de medidas repetidas reveló diferencias significativas entre los grupos $F(1, 38) = 10.920, p < .001$. Los resultados de los ensayos de cada grupo difirieron significativamente, $F(5, 70) = 15.231, p < .001$, así como en la interacción grupos-ensayos $F(5, 70) = 3.451, p < .001$.

Los resultados de la prueba de la RCC mostraron que cuando se administra el placebo en el contexto asociado a la administración de la droga, los participantes exhiben una respuesta de disminución de la tasa cardíaca (condición señalada con la palabra Igual en la figura 4). Mientras que cuando se les administra placebo en ausencia de las claves ambientales asociadas a la administración de la droga, la tasa cardíaca se incrementa (condición señalada con la palabra diferente en la figura 4). Una *t* de Student reveló diferencias

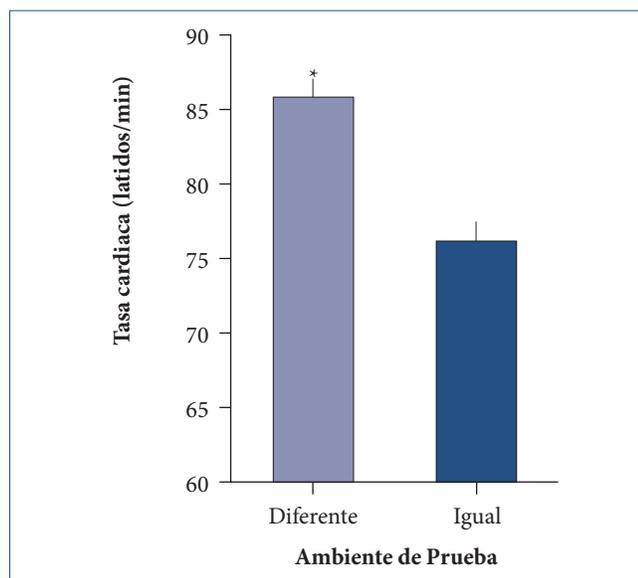


Figura 4. Muestra una comparación de los distintos efectos producidos cuando se administra placebo en presencia o ausencia de las claves contextuales asociadas a la administración de la droga. La palabra diferente señala las condiciones experimentales en las que la administración de nicotina y placebo fueron en contextos diferentes. La palabra igual señala las condiciones experimentales en las que el contexto de adquisición y prueba para la administración de nicotina y placebo fue el mismo. El símbolo * señala diferencias significativas entre ambas condiciones.

significativas al comparar las condiciones de contexto de adquisición y prueba igual vs contexto de adquisición y prueba diferente, $t(19) = 6.68, p < .001$.

Este experimento fue diseñado para evaluar la participación de procesos de condicionamiento Pavloviano en el desarrollo de tolerancia a los efectos sobre la tasa cardíaca y la presentación de la RCC cuando se administra placebo en el contexto asociado al consumo de nicotina, lo cual se mencionó previamente, el aprendizaje influye en la forma en cómo se responde a las drogas y el papel que juega en el desarrollo de tolerancia a los efectos de la nicotina sobre la tasa cardíaca (Siegel, 1979, 1999; Siegel et al., 2000; Siegel y Ramos, 2002). Los resultados de este experimento sugieren que cuando se administra nicotina de manera repetida en un contexto específico, se desarrolla tolerancia aguda a los efectos sobre la tasa cardíaca en dicho contexto, en comparación con el grupo al cual la adquisición de tolerancia y prueba se realizan en contextos distintos. Asimismo, proporcionan evidencia directa de la RCC que subyace a la tolerancia, cuando los participantes consumen placebo en presencia de las claves contextuales asociadas al consumo de nicotina, exhiben una respuesta de disminución de la tasa cardíaca, en comparación con aquellos que consumen placebo en ausencia de dichas claves. Estos resultados extienden la evidencia empírica proporcionada por otras investigaciones en relación a la tolerancia condicionada a los efectos de la nicotina en humanos (Epstein et al., 1991).

Estos experimentos aportan una prueba de generalidad al modelo de condicionamiento de tolerancia y adicción a las drogas, ya que estos resultados contribuyen con evidencia empírica de la RCC que subyace a la tolerancia y son consistentes con las observaciones de la RCC realizada en experimentos previos con animales de laboratorio (Siegel, 1977, 1979). Siegel y Ramos (2002) señalaron que la RCC provocada por las claves contextuales asociadas a la administración de la droga, al igual que las respuestas adaptativas incondicionadas, equilibra la perturbación producida por el EI. El aprendizaje tiene un papel esencial que permite al organismo predecir la perturbación producida por la droga, anticipando sus efectos. La tolerancia puede ser vista como producto de los procesos compensatorios (RCC) provocados por los estímulos ambientales que en el pasado fueron apareados con el efecto de la droga.

La evidencia empírica de la RCC es consistente con la investigación de Newlin (1986), la cual también contribuye con evidencia empírica de la RCC. La aportación de la demostración de la RCC apoya la afirmación de que la RCC es el mecanismo de aprendizaje responsable de la tolerancia condicionada al interaccionar en sentido opuesto la RI para que la tolerancia se exprese.

Discusión general

Los resultados del presente estudio muestran que los participantes de ambos experimentos desarrollaron tolerancia aguda a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco. En el primer experimento la exposición crónica a la nicotina produjo tolerancia aguda a los efectos sobre la tasa cardíaca. En el segundo experimento la exposición reiterada de la droga, junto con la manipulación de las claves asociadas a su administración, produjo tolerancia condicionada a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco y se exhibió una RCC cuando se administró placebo en presencia de las claves contextuales asociadas al consumo de la droga.

Los resultados del primer experimento extienden las observaciones anteriores realizadas con animales de laboratorio y son consistentes con investigaciones previas con humanos (Epstein et al., 1991; Perkins et al., 1993; Perkins et al., 1994).

Los resultados del segundo experimento mostraron que un contexto distintivo puede adquirir un fuerte control asociativo sobre el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco. Esto es coincidente con los hallazgos de Caggiula et al. (2002), Caggiula et al. (2001) y Epstein et al. (1991) los cuales encontraron que la tolerancia solo se exhibe si la prueba se lleva a cabo en el mismo contexto donde se llevó a cabo la adquisición. Esta especificidad contextual de la tolerancia también parece haber sido hallada en múltiples estudios previos a través de diferentes procedimientos con animales de laboratorio (Siegel, 1999; Siegel et al., 2000; Siegel y Ramos, 2002).

Los datos encontrados en esta investigación mostraron que las claves contextuales asociadas a la administración de la droga produjeron respuestas condicionadas que modularon la tolerancia a los efectos de la nicotina sobre la tasa cardíaca.

Los efectos de la especificidad contextual sobre la tolerancia pueden ser explicados a partir del modelo de condicionamiento Pavloviano de tolerancia, donde las claves contextuales que normalmente están presentes en el momento de la administración de la droga funcionan como el EC y la estimulación farmacológica actuaría como el EI. La idea central de este análisis sostiene que la tolerancia se produce a causa de que las claves contextuales asociadas a la administración de una droga provocan una RCC, que atenúa los efectos de la droga (Siegel, 1979, 1999; Siegel et al., 2000; Siegel y Ramos, 2002). Este modelo es capaz de explicar la tolerancia condicionada observada en la presente investigación, ya que en este experimento no se observó la tolerancia cuando la prueba se llevó a cabo en un contexto diferente al de adquisición.

Es conveniente mencionar que el segundo experimento se llevó a cabo para hacer una evaluación adicional en un intento por proporcionar evidencia directa de la RCC que subyace a la tolerancia condicionada. La sustitución de la nicotina del tabaco por el placebo produjo una RCC en el grupo en el cual la administración de nicotina y la administración de placebo se llevaron a cabo en el mismo contexto. Los efectos asociados con las claves no farmacológicas, tales como las señales visuales y auditivas, fueron capaces de mantener niveles significativos de la respuesta condicionada en ausencia de la estimulación producida por la nicotina. Se observó un decremento en la tasa cardíaca, comparado con el grupo en el que los contextos de adquisición y prueba fueron diferentes. Este aspecto resulta interesante ya que Siegel (1977) afirmó que la RCC es el elemento central del modelo, el mecanismo que explica la adquisición y desarrollo de tolerancia. Esto ha sido ampliamente demostrado en estudios con animales de laboratorio usando diferentes drogas (Siegel, 1977, 1979, 1999). Nuestros resultados proveen un fuerte soporte a la hipótesis propuesta por varios investigadores (Duncan, Alici y Woodward, 2000; Vila y Miranda, 1994; White, Roberts y Best, 2002) acerca de que las claves ambientales son un importante componente en la explicación de la tolerancia a la nicotina en animales, al aplicar esta idea a la tolerancia condicionada observada en humanos fumadores.

Una discusión completa de los mecanismos potenciales que expliquen el desarrollo de tolerancia a los efectos fisiológicos producidos por la nicotina del tabaco requiere incorporar un análisis de los efectos subjetivos de la nicotina del tabaco en humanos. Existe evidencia de la participación de cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos asociados a la exposición repetida de la droga (González, 2002; Micó et al., 2000; Molero y Muñoz, 2005); asimismo, de la influencia de las claves ambientales sobre los efectos cardiovasculares producidos por la nicotina, por lo que sería importante evaluar si se genera tolerancia también a los efectos subjetivos. Siegel y Ramos (2002) señalaron que es posible pensar que las RCC que subyacen a la tolerancia podrían ser parte del síndrome de abstinencia en individuos con una historia de consumo crónico. Lo que no se ha explorado es si el contexto asociado al consumo de la droga podría ser capaz de provocar el deseo y conductas de búsqueda de la droga en condiciones de abstinencia. Conviene resaltar la necesidad de que se realicen nuevas investigaciones utilizando el paradigma experimental, sobre todo utilizando la participación de humanos que permitan entender no solo el tipo de asociaciones que se establecen cuando se utilizan drogas como estímulos incondicionados, sino los mecanismos que subyacen a la conducta de búsqueda compulsiva, el deseo y la recaída. El deseo por el consumo es uno de los factores más importantes de abandono terapéutico y uno de los causantes de las recaídas en el consumo después de largos períodos de abstinencia.

Referencias

- Caggiula, A., Donny, E., Chaudhri, N., Perkins, K., Evans-Martin, F. y Sved, A. (2002). Importance of nonpharmacological factors in nicotine self-administration. *Physiology and Behavior*, *77*, 683-687. doi: 10.1016/S0031-9384(02)00918-6
- Caggiula, A., Donny, E., White, A., Chaudhri, N., Booth, S. y Gharib, M. (2001). Cue dependency of nicotine self-administration and smoking. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *70*, 515-530.
- Dafters, R. y Anderson, G. (1982). Conditioned tolerance to the tachycardia effects of ethanol in humans. *Psychopharmacology*, *78*, 365-367. doi: 10.1007/BF00433743
- Duncan, P., Alici, T. y Woodward, J. (2000). Conditioned compensatory response to ethanol as indicated by locomotor activity in rats. *Behavior Pharmacology*, *11*, 395-402. doi: 10.1097/00008877-200008000-00005
- Epstein, L., Caggiula, A., Perkins, K., McKensie, S. y Smith, J. (1991). Conditioned tolerance to the heart rate effects of smoking. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *39*, 15-19. doi: 10.1016/0091-3057(91)90390-N
- González, S. (2002). Bases moleculares de la adicción a la nicotina. *Prevención del Tabaquismo*, *4*, 33-36.
- Julien, R. (2002). *A primer of drug action*. New York: Worth Publishers.
- 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.
- Micó, J., Moreno, B., Roca, V., Rojas, C. y Ortega, A. (2000). Neurobiología de la adicción a nicotina. *Prevención del Tabaquismo*, *2*, 101-105.
- Molero, C. y Muñoz, N. (2005). Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva. *Trastornos Adictivos*, *7*, 137-152.
- Newlin, D. (1986). Conditioned compensatory response to alcohol placebo in humans. *Psychopharmacology*, *88*, 247-251. doi: 10.1007/BF00652249
- Pavlov, I.P. (1997). *Reflejos condicionados*. Madrid: Debate. (Trabajo original publicado en 1927).
- Perkins, K., Grobe, J., Epstein, L., Caggiula, A., Stiller, R. y Jacob, R. (1993). Chronic and acute tolerance subjective effects of nicotine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *45*, 375-381. doi: 10.1016/0091-3057(93)90254-Q
- Perkins, K., Grobe, J., Fonte, C., Goettler, J., Caggiula, A., Reynolds, W.,...Jacob, R. (1994). Chronic and acute tolerance to subjective, behavioral and cardiovascular effects of nicotine in humans. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *270*, 628-638.
- Poulos, C., Hinson, R. y Siegel, S. (1981). The role of Pavlovian processes in drug tolerance and dependence: Implications for treatment. *Addictive Behaviors*, *6*, 205-211. doi: 10.1016/0306-4603(81)90018-6
- Siegel, S. (1977). Morphine tolerance acquisition as an associative process. *Journal Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *3*, 1-13. doi: 10.1037//0097-7403.3.1.1
- 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. (1999). Drug anticipation and drug addiction. The 1998 H. David Archibald Lecture. *Addiction*, *94*, 1113-1124. doi: 10.1046/j.1360-0443.1999.94811132.x
- Siegel, S., Baptista, M., Kim, J., McDonald, R. y Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology: The basis of tolerance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *8*, 276-293. doi: 10.1037//1064-1297.8.3.276
- Siegel, S. y Ramos, B. (2002). Applying laboratory research: Drug anticipation and the treatment of drug addiction. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *10*, 162-183. doi: 10.1037//1064-1297.10.3.162
- Sociedad Mexicana de Psicología. (2009). *Código ético del psicólogo*. México: Trillas.
- Vila, J. (1989). Protection from pentobarbital lethality mediated by Pavlovian conditioning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *31*, 365-366.
- Vila, C. y Miranda, H. (1994). Pavlovian inhibitory conditioning and tolerance-reversal to scopolamine-induced adipsia in rats. *Behavioral and Neural Biology*, *61*, 177-180.
- West, R. y Russell, M. (1987). Cardiovascular and subjective effects of smoking before and after 24 h of abstinence from cigarettes. *Psychopharmacology*, *92*, 118-121. doi: 10.1007/BF00215491
- White, A., Roberts, D. y Best, P. (2002). Context-specific tolerance to the ataxic effects of alcohol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *72*, 107-110. doi: 10.1016/S0091-3057(01)00731-6

Fecha de recepción: 29 de abril de 2013
 Fecha de aceptación: 18 de julio de 2013