

## CONDICIONAMIENTO CLASICO EN LA ADICCION

José GRAÑA GOMEZ y José Antonio CARROBLES\*

Facultad Psicología. Universidad Complutense de Madrid.

\* Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid.

### RESUMEN

Se analiza el papel del condicionamiento clásico en el campo de las drogodependencias, fundamentalmente en el caso de la adicción a la morfina y derivados. En la actualidad, está claro que estos mecanismos de condicionamiento explican en gran medida el fenómeno de la tolerancia condicionada que consiste en modular los efectos de una droga por medio de las señales ambientales que están presentes en el momento de su administración. La respuesta condicionada que se produce es de signo opuesto a los efectos de la droga y se denomina respuesta condicionada compensatoria o tolerancia condicionada. El otro tipo de respuestas condicionadas son similares a los efectos de la droga, siendo el caso más típico el fenómeno de la «fantasía de la aguja». También se ha llegado a demostrar que los signos y síntomas del síndrome de abstinencia se condicionan clásicamente, lo mismo que el deseo. Estos resultados se analizan en relación con los programas de tratamiento.

**Palabras clave:** Tolerancia condicionada; síndrome de abstinencia condicionada.

### ABSTRACT

*Classical conditioning in addiction.*- An analysis is made of the role of classical conditioning in the field of drug dependence, fundamentally in the case of addiction to morphine and its derivatives. At the present time it is clear that these conditioning mechanisms explain to a large extent the phenomenon of conditioned tolerance which consists in the modulation of the effects of a drug by means of the environmental cues which are present at the time of its administration. The conditioned response produced is of opposite sign to the effects of the drug and is called compensatory conditioned response or conditioned tolerance. The other type of conditioned responses are similar to the effects of the drug, the most typical case being the phenomenon of the «needle freak fantasy». It has also been demonstrated that the signs and symptoms of the abstinence syndrome are classically conditioned, in the same way as it is craving behaviour. These results are analysed in relationship with treatment programmes.

**Key words:** Conditioned tolerance; conditioned withdrawal syndrome.

## INTRODUCCION

Wikler (1965), fue el primero en establecer las bases para una teoría del condicionamiento en las drogas, pues observó que aquellos individuos que habían sido adictos a los opiáceos, a veces mostraban señales de un síndrome de abstinencia, meses más tarde de haberse administrado la última dosis. Estos síntomas ocurrían en las sesiones de terapia de grupo, cuando los pacientes hablaban de sus experiencias anteriores con las drogas. Incluso algunos llegaron a manifestar señales de abstinencia a opiáceos, como bostezos y lágrimas al hablar de estos temas; es más, muchos al ser dados de alta, en el viaje de regreso a casa, experimentaron una gran preocupación y un aumento del deseo al pasar por los lugares relacionados con el consumo de drogas.

Estas observaciones hechas por Wikler le llevaron a plantear un proceso de condicionamiento, y propuso que este síndrome se llamase abstinencia condicionada. Según este planteamiento varios episodios de abstinencia (respuesta incondicionada) podrían haberse apareado con estímulos ambientales (estímulos condicionados), y eventualmente la presencia de estos estímulos o el hecho de pensar en ellos podría provocar una respuesta condicionada de abstinencia.

En este trabajo se presentan los principales estudios realizados bajo el paradigma del condicionamiento clásico en humanos y en animales con opiáceos y otras drogas.

### TOLERANCIA CONDICIONADA Y RESPUESTAS CONDICIONADAS COMPENSATORIAS

Muchos de los efectos de una gran variedad de drogas psicoactivas disminuyen a medida que las administraciones de esa droga se repiten o, cuando el organismo necesita una dosis progresivamente mayor

para producir un efecto determinado a lo largo de administraciones sucesivas. Este fenómeno se denomina tolerancia (Kalant, 1978).

Jaffe (1982), hace una recopilación sobre los distintos tipos de tolerancia y resalta 3 tipos: disposicional, farmacológica y conductual. La tolerancia disposicional hace referencia a la capacidad que tiene el organismo de convertir la droga circulante por el torrente sanguíneo en compuestos inactivos que son excretados. Esta capacidad es modificable y, de hecho, diversas concentraciones de drogas psicoactivas en la sangre provocan un aumento en la capacidad de producción de enzimas metabolizadoras de drogas en el hígado. Este aumento del índice metabólico produce una disminución en la cantidad de droga que alcanza sus lugares de acción. La tolerancia disposicional no tiene apenas incidencia en el efecto máximo de la droga y sólo puede producir un descenso triple en el efecto de una dosis determinada. La tolerancia farmacodinámica se refiere a los cambios que se producen dentro de los sistemas afectados, de manera que una misma cantidad de droga que alcanza sus sitios de acción produce un efecto menor. La mayoría de los modelos sobre la tolerancia farmacodinámica postulan algún mecanismo de contraadaptación en el sistema nervioso central. Entre los modelos citados por Jaffe (1982) se encuentra el de Martin (1968), que postula una multiplicación de receptores para los neurotransmisores que serían responsables del desarrollo de la tolerancia. Otros modelos, como los de inducción enzimática, proponen que la droga inhibe un enzima sintetizador de un neurotransmisor, el cual, al descender de nivel, provoca un aumento en la síntesis del enzima que restablece el nivel del neurotransmisor produciéndose así el desarrollo de la tolerancia (Jaffe, 1982). En todo caso, tanto la tolerancia disposicional como la farmaco-

dinámica pueden responder a mecanismos que comparten una sola condición necesaria y suficiente: la presencia repetitiva de la droga en los sitios apropiados del organismo.

Varias investigaciones han demostrado que en el desarrollo de la tolerancia a las drogas, los estímulos ambientales influyen en la aparición de la tolerancia (Hayes et al., 1976; Lal et al., 1976; Siegel, 1976; Fernandes et al., 1977; Carde, 1978; Eikelboom et al., 1981; Kesner et al., 1981; Post et al., 1981; Melchior et al., 1984). Este tipo de tolerancia se denomina conductual y, no sólo depende de la experiencia directa con la droga, sino también, de la experiencia con las señales ambientales que están presentes en el momento de la autoadministración de la sustancia. Según estas investigaciones la tolerancia no es la consecuencia inevitable de la estimulación repetida de una droga (Siegel, 1979), sino que ésta se modula por medio de las señales ambientales que están presentes en el momento de la administración de la droga.

El mismo Pavlov sugirió que la administración de una droga constituye un ensayo de condicionamiento (Pavlov, 1927). Siegel (1975, 1978), fue el primero en relacionar las observaciones sobre la tolerancia conductual con la existencia de un proceso de condicionamiento pavloviano que sería capaz de explicar parte de la tolerancia desarrollada por un organismo ante una droga. El proceso a través del cual se desarrolla la tolerancia condicionada, es el siguiente: cuando una droga —estímulo incondicionado (EI)— se administra, su efecto —respuesta incondicionada (RI)— va precedida de la estimulación ambiental en que se realiza la administración —estímulo condicionado (EC)—. Si la respuesta condicionada (RC) que elicit la estimulación ambiental son de signo opuesto al efecto de la droga (EI), entonces se produce una respuesta con-

dicionada compensatoria. Por ejemplo, en sujetos que se habían inyectado morfina que produce analgesia, se han observado respuestas de hiperalgesia en las pruebas de condicionamiento (Siegel, 1975; Krank, Hinson y Siegel (1981). Si estas respuestas condicionadas compensatorias interactúan con los efectos incondicionados de la droga, el resultado será una debilitación progresiva de dichos efectos a medida que las respuestas condicionadas vayan creciendo. Esta atenuación de los efectos de una droga a lo largo de la repetición de sus administraciones define el fenómeno de la tolerancia condicionada. Diversos estudios experimentales han confirmado que los niveles máximos de tolerancia se encuentran cuando la droga se administra en el contexto de las claves pre-droga habituales (Bandrés y Campos, 1984), llegando, incluso, a ser prácticamente nulos cuando la administración se realiza en contextos asociados explícitamente con la ausencia de la droga. La hipótesis del desarrollo de tolerancia a través de un proceso de condicionamiento pavloviano, se ha confirmado en el caso de la morfina y derivados (Dafters et al., 1983; Goudie y Demellweck, 1986; O'Brien et al., 1986; Siegel, 1975, 1976, 1981; Siegel et al., 1978, 1979; Siegel et al., 1982; Siegel, 1983; Siegel et al., 1987; Tiffany y Baker, 1981). También se han descubierto respuestas condicionadas compensatorias en el caso del alcohol, que se han observado respuestas opuestas a los efectos hipotérmicos que produce generalmente (Greeley et al., 1984; Mansfield y Cunningham, 1980), respuestas opuestas al efecto sedativo del pentobarbital (Hinson et al., 1982), y a los efectos anoréxicos de las anfetaminas (Poulos et al., 1981). Greeley et al. (1984), demostraron la condicionabilidad de las respuestas compensatorias no sólo ante estímulos exteroceptivos (por ejemplo, el cuarto de baño), sino también ante los interocepti-

vos, que pueden desempeñar el papel de ECs siguiendo un modelo de condicionamiento clásico de tolerancia a las drogas. Estos autores inyectaron a un grupo de ratas una dosis baja de etanol (estímulo interoceptivo), seguida, 60 minutos más tarde, de una dosis alta de etanol (EI). Después de varios apareamientos, el nivel bajo de etanol (EC), atenuó con eficacia los efectos hipotérmicos de las dosis altas de etanol, en comparación con un grupo de ratas que recibieron inyecciones no apareadas.

Sin embargo, no todas las investigaciones realizadas sobre el fenómeno de las respuestas condicionadas compensatorias han llegado a las mismas conclusiones. Hughes y Bardo (1978) no han encontrado ningún tipo de RC compensatoria hiperalgésica en ratas tratadas con morfina. En este mismo sentido se ha encontrado que un EC asociado con un estado de hipertensión inducido por la morfina evoca una RC, también, hipertérmica (Lal, Miksik, Smith, 1976; Eikelboom, Stewart, 1979). Para explicar estas discrepancias Eikelboom y Stewart (1982) han propuesto un mecanismo que permita predecir el carácter compensatorio o mimético de las RC fisiológicas inducidas por drogas. Para ello proponen un modelo de regulación homeostática en el que un procesador central analiza la información acerca de los niveles de ciertas variables (por ejemplo, temperatura) que le llega a través de vías nerviosas aferentes, la compara con el nivel homeostáticamente adecuado y actúa por medio de las vías eferentes para corregir las posibles inconsistencias. Estos autores señalan que una droga puede actuar tanto en las vías aferentes como en las eferentes. Puede actuar en las vías aferentes provocando que el input que recibe el integrador sea la alteración en el valor de una variable fisiológica, sin que tal alteración se haya producido realmente. El integrador reaccionará actuando sobre los

efectores para corregir el supuesto desequilibrio. En este caso el EI sería el input inducido por la droga, la RI sería la acción inducida por el integrador en los efectores —el efecto visible de la droga— y, dentro del marco de la teoría pavloviana de la sustitución del estímulo, la RC predecible sería mimética. Cuando una droga actúa en las vías eferentes provoca una actuación de los efectores no inducida por el integrador central a través de las vías aferentes, actuando a continuación para corregirla. En este caso el EI sería el input acerca de la alteración del valor de la variable producida por la acción de la droga sobre los efectores —el efecto visible de la droga—, la RI sería la acción correctora del integrador y la RC predecible sería compensatoria. En resumen, según este modelo, las drogas que actúen sobre vías aferentes producirán efectos que serán RIs y las RCs predecibles serán miméticas. Las que lo hagan sobre vías eferentes producirán efectos que serán EIs y las RIs predecibles serán compensatorias.

#### RESPUESTAS CONDICIONADAS SIMILARES

Existen varios informes clínicos que analizan las respuestas condicionadas a la droga, en relación con la autoadministración de opiáceos (Blachly, 1971; Levine, 1974; O'Brien, 1975; O'Brien et al., 1986; Solé, 1983). El caso más típico lo constituye el fenómeno de la «fantasía de la aguja», que se caracteriza por la aparición de unos efectos positivos agradables y es la consecuencia de la autoadministración de una sustancia farmacológicamente inerte, como puede ser una solución salina. En este contexto tienen lugar cambios fisiológicos, y el análisis de estas respuestas es de gran interés, ya que nos da una idea de la importancia de las conductas relacionadas con el consumo de drogas como reforzadores condicionados.

Aunque este fenómeno no se ha estudiado sistemáticamente, se ha observado que algunos sujetos muestran efectos subjetivos y fisiológicos similares a los de la heroína, cuando se inyectaban una solución salina (O'Brien, 1975; O'Brien et al., 1980; O'Brien et al., 1986). Generalmente, estos efectos similares a los de los opiáceos aparecen inmediatamente después de una autoadministración, y no en los momentos anteriores a la inyección. Meyer y Mirin (1979), también han encontrado cambios fisiológicos similares a los de los opiáceos en el período que sigue a la administración de heroína, mientras los efectos agonistas del opiáceo estaban bloqueados por el efecto de la naltrexona.

El ritual de inyectarse (EC) funciona como un estímulo condicionado complejo que, en base a repetidos apareamientos con los efectos agonistas del opiáceo (EI), es capaz de provocar efectos agonistas débiles (RCs). Woods y Schuster (1971) observaron que un estímulo previamente asociado con la autoadministración de droga, puede mantener la respuesta condicionada (RCs) con una solución salina, durante un período de tiempo.

#### SINDROME DE ABSTINENCIA CONDICIONADO

Wikler (1965) señala que los signos y síntomas del síndrome de abstinencia (SA) pueden condicionarse clásicamente. En el «callejero» del toxicómano, el SA se empareja repetidas veces con estímulos ambientales específicos (personas, situaciones) que sirven como EC para elicitar respuestas de abstinencia (RCs compensatorias). Existe cierta evidencia que apoya esta hipótesis, por la que adictos desintoxicados una vez que regresaban a su medio habitual experimentaban RCs de querencia o deseo de la droga en forma de náuseas, calambres, lagri-

meo, rinorrea, taquicardia, descenso de la temperatura, etc. En la situación de laboratorio, se ha establecido el fenómeno de la abstinencia condicionada con pacientes voluntarios en régimen de mantenimiento con metadona, apareando la naloxona, fármaco que precipita el síndrome de abstinencia—Respuesta incondicionada (RI)— con un estímulo novedoso —Estímulo condicionado (EC)—. La respuesta condicionada resultante (RC) se asemeja a la RI (SA a opiáceos) (O'Brien et al., 1975, 1977, 1986). También, se han observado respuestas fisiológicas, conductuales, y subjetivas en pacientes abstinentes o en régimen de metadona, cuando se les presentaban secuencias de video en las que aparecían ellos mismos consumiendo drogas en situación de laboratorio (O'Brien et al., 1975), o mediante la presentación de otros objetos relacionados con la droga (Ternes et al., 1980). Sideroff y Jarvik (1980) hallaron síntomas de abstinencia de carácter subjetivo y fisiológicos en pacientes que se encontraban en fase de desintoxicación, si se les exponía a un video en el que otros individuos se autoadministraban opiáceos. O'Brien et al. (1980), demostraron experimentalmente que cuando un paciente realiza el ritual preparatorio, previo a la autoadministración de heroína, sus respuestas subjetivas, fisiológicas y conductuales son similares a las del síndrome de abstinencia a opiáceos. Siegel (1976, 1978) postuló que las respuestas similares al síndrome de abstinencia pueden surgir a través del proceso de la tolerancia condicionada.

#### QUERENCIA Y ADICCION

Se ha postulado que las respuestas condicionadas compensatorias que median en la tolerancia condicionada, también influyen en la querencia o deseo, y en el síndrome de abstinencia (SA).

De la misma forma que la tolerancia

condicionada depende de la presencia de señales ambientales asociadas a la administración de la droga, así, también es probable que muchos de los síntomas de la adicción a opiáceos dependan de las señales predroga (Hinson, & Siegel, 1980). Este análisis de condicionamiento se basa en la observación de que el síndrome de abstinencia se caracteriza por ser de dirección opuesta a los efectos de la droga (Kalant, 1973; Hinson & Siegel, 1982; O'Brien et al., 1978).

En base a la teoría del condicionamiento de la tolerancia, las respuestas condicionadas compensatorias sirven para atenuar los efectos farmacológicos de la administración de la droga. Por ejemplo, consideramos una situación en la que los efectos anticipatorios de la droga van seguidos sin su administración; esto es, la droga no está disponible, pero el individuo se encuentra en un contexto en el que ha consumido con frecuencia la droga. Bajo estas circunstancias, la RCs compensatoria de la droga elicitada por esas señales ambientales, puede constituir un aspecto del denominado síndrome de abstinencia. De acuerdo con este análisis un término más adecuado sería el de «síntomas de preparación» (Siegel, 1979). Es decir, el individuo muestra unas respuestas que tienden a minimizar el desequilibrio homeostático inducido farmacológicamente en estas situaciones. Sin embargo, si la estimulación farmacológica está ausente, el resultado de las respuestas preparatorias produce un desequilibrio homeostático de signo diferente, que, generalmente, puede caracterizarse como respuestas opuestas a las inducidas por la droga. Tales respuestas preparatorias a la droga pueden ser un componente fundamental del deseo o querencia. Ludwig y Wikler (1974) han sugerido que el deseo o querencia representa «un correlato psicológico o cognitivo de un síndrome de abstinencia» (p. 114).

Existen una serie de términos que se

utilizan para describir atributos afectivos positivos de las drogas. Así, si la tolerancia ocurre en base a las propiedades afectivas de las drogas y está regulada por procesos de condicionamiento compensatorios, entonces en la ausencia de droga, las señales predroga elicitaban estados afectivos negativos que son opuestos a los positivos que produce la sustancia. La elicitación condicionada de estos estados afectivos negativos tiene la función de incrementar el valor de incentivo o querencia de la droga (Siegel, 1981). El concepto de estados afectivos negativos puede ser un componente motivacional en el abuso de drogas (Solomon y Corbit, 1974). Estos estados afectivos pueden condicionarse de forma confiable a las señales predroga, y la elicitación condicionada de los estados afectivos negativos puede incrementar directamente la disposición a consumir drogas.

Los postulados anteriores proporcionan un mecanismo mediante el cual las RCs compensatorias producen una mayor disposición a administrarse la droga, es decir, las respuestas compensatorias incrementan el deseo o querencia de la droga. Existen estudios que muestran la veracidad de este hecho, en el caso del alcohol y opiáceos. Ludwig y Stark (1974) averiguaron que alrededor del 56% de una muestra de 60 pacientes alcohólicos aumentaron su deseo por el alcohol cuando se encontraban en lugares en los que era probable que hubiese alcohol. Mathew, Claghorn y Largent (1979) encontraron que el 48% de un grupo de 48 alcohólicos abstinentes mostraban un mayor deseo o querencia por el alcohol cuando se encontraban en situaciones en las que lo habían consumido. En base a estos descubrimientos y a otros datos, estos autores concluyeron que el «deseo o querencia es en gran medida una respuesta condicionada a señales ambientales» (p. 606). O'Brien (1976) y Teasdale (1973) han hallado resul-

tados similares, e indicaron que los estímulos ambientales en los que los sujetos se han autoadministrado heroína son capaces de elicitar un deseo subjetivo de la droga, así como síntomas observables de abstinencia.

La evidencia experimental, mostrando que el deseo y el síndrome de abstinencia están controlados por señales ambientales asociadas al consumo, la proporcionaron estudios que han manipulado experimentalmente el grado con el que los estímulos que se presentaban a los adictos se habían asociado con los efectos de la droga. Teasdale (1973) mostró a los adictos a los opiáceos diapositivas que describían material relacionado con la droga (por ejemplo, una jeringa junto a la vena de un brazo) o mostrándole material que no guardaba relación (por ejemplo, una botella de leche). En base a una serie de medidas concluyó que las filmi- nas relacionadas con escenas de drogas inducían una respuesta más emocional y síntomas de abstinencia, cosa que no surgió con el otro tipo de material. Sideroff y Jarvik (1980) mostraron a los adictos a la heroína cintas de video asociadas con actividades que no estaban asociadas con el uso de esta sustancia. Los adictos que observaron las actividades relacionadas con la heroína respondieron con cambios en la tasa cardíaca y respiratoria similares a los observados en el síndrome de abstinencia. Sideroff y Jarvik (1980) afirmaron que las respuestas condicionadas demostradas en este experimento son similares a las que tienen lugar durante el síndrome de abstinencia.

Por otra parte, existen una serie de estados emocionales, que, también, sirven como elicitadores del síndrome de abstinencia y del deseo o querencia. Ludwig y Stark (1974) informaron que cerca del 75% de su muestra de pacientes experimentó querencia por el alcohol cuando estaban «deprimidos», «nerviosos» o «estresados». De forma

similar, Mathew et al. (1979) encontraron que cerca del 85% de su grupo de pacientes informaron que «los eventos de índole desagradable no relacionados con el consumo de alcohol» precipitaban el deseo. De ahí que, estados emocionales tales como la depresión, ansiedad, tristeza, etc., pueden provocar querencia por la droga y/o un síndrome de abstinencia.

En base a un análisis de condicionamiento podemos analizar este fenómeno en términos de un proceso asociativo. Si una situación estresante se ha asociado con una situación de abuso de drogas, en este caso, el estrés puede funcionar como un estímulo condicionado que provoca querencia y respuestas compensatorias. El punto fundamental de este análisis consiste en que diferentes tipos de señales exteroceptivas e interoceptivas, como son los contextos ambientales y los estados emocionales, pueden servir como un estímulo condicionado para los efectos de la droga, y el hecho de que tales eventos pueden influir en el consumo de drogas por medio de REs compensatorias a la droga y el deseo.

## CONCLUSIONES

Como hemos visto existen muchos factores implicados en la tolerancia y la dependencia de drogas, aunque resalta la asociación entre las señales predroga y la conducta de autoadministración. Según el análisis realizado, se ha demostrado que las respuestas condicionadas compensatorias, similares, síndrome de abstinencia condicionado y el deseo de las drogas se basan en procesos de condicionamiento clásico.

Por lo tanto, la extinción de este tipo de respuestas exige la presentación o exposición a las señales ambientales condicionadas (ECs) sin que se produzca la autoadministración de drogas (EIs), ya que el simple paso del tiempo no es suficiente para que se

produzca un proceso de extinción. Así, Wikler (1967, 1980), ha señalado que los signos y síntomas de abstinencia a opiáceos se habían condicionado clásicamente a través de repetidas asociaciones entre señales ambientales específicas y el síndrome de abstinencia condicionada inducían a la recaída en individuos abstinentes, que habían sido previamente consumidores de opiáceos.

Por último, nos gustaría sugerir que

cualquier programa de intervención conductual en drogodependencias debería introducir procedimientos de extinción, según se ha sugerido, para poder incrementar el éxito terapéutico con este tipo de sujetos, aunque sin descuidar la interacción de estas variables con otras de tipo cognitivo, social, etc., que también hay que abordar para lograr el objetivo terapéutico de la abstinencia y el cambio de estilo de vida del adicto.

## BIBLIOGRAFIA

- Bandrés, F.J., Campos, B.J. (1984). La tolerancia conductual a las drogas: ¿aprendizaje de tolerancia o aprendizaje disociado? *Informes de Psicología*, 1984, 89, 507-582.
- Blachly, P.H. (1971). An electric needle for aversive conditioning of the needle ritual. *International Journal of Addictions*, 6: 327-328.
- Carder, B. (1978). Environmental influences on marijuana tolerance. En N. Krasnegor (Ed.). *Behavioral tolerance: research and treatment implications*, Washington D.C.: (NIDA Research Monograph Series. N° 18). Government Printing Office, Dafters, R., Hetherington, M., McCahey, H. (1983). Blocking and sensory preconditioning effects in morphine analgesic tolerance: support for a Pavlovian conditioning model of drug tolerance. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 35B, 1-11.
- Eikelboom, R., Stewart, J. (1979). Conditioned temperature effects using morphine as the unconditioned stimulus. *Psychopharmacology*, 61, 31-38.
- Eikelboom, R., Stewart, J. (1981). Temporal and environmental cues in conditioned hypothermia and hyperthermia associated with morphine. *Psychopharmacology*, 72, 147-153.
- Eikelboom, R., Stewart, J. (1982). Conditioning of drug-induced physiological responses. *Psychological Review*, 89, 507-528.
- Fernandes, M., Kluwe, S., Coper, H. (1977). The development of tolerance to morphine in the rat. *Psychopharmacology*, 54, 197-201.
- Goudie, A.J., Demellweek, C. (1986). Conditioning factors in drug tolerance. En S. R. Goldberg y I.P. Stolerman (Eds.). *Behavioral analysis of drug dependence*. Nueva York: Academic Press.
- Greeley, J., Le, D.A., Poulos, C.X. & Cappell, H. (1984). Alcohol is an effective cue in the conditional control of tolerance to alcohol. *Psychopharmacology*, 83, 159-162.
- Hinson, R.E. & Siegel, S. (1980). The contribution of Pavlovian conditioning to ethanol tolerance and dependence. En J. Rigter & J.C. Crabbe (Eds.). *Alcohol tolerance and dependence*. Amsterdam: Elsevier.
- Hinson, R.E., Siegel, S. (1982). Nonpharmacological bases of drug tolerance and dependence. *Journal of Psychosomatic Research*, 26, 495-503.
- Hayes R.L., Mayer, D.J. (1976). Morphine tolerance: is there evidence for a conditioning model?. *Science*, 200, 343-344.
- Hughes, R.A., Bardo, M.T. (1978). *Morphine analgesic tolerance in rats: a search for hyperalgesia*. Paper presented at the meeting of the Psychonomic Society, San Antonio.

- Jaffe, H.J. (1982). Drogadicción y abuso de drogas. En A. Goodman y A. Gilman (Eds.). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Buenos Aires: Panamericana.
- Kalant, H. (1978). Behavioral criteria for tolerance and physical dependence. En J. Fishman (Ed.). *The bases of addiction*. Berlin: Dahlem Konferenzen.
- Kesner, R.P., Baker, T.B. (1981). Morphine tolerance: behavioral and physiological models. En J. Martínez, J.L. Jensen, R.B. Messing, H.E. Rigter, & J.L. McGaugh (Eds.). *Endogenous peptides and learning and memory processes*. New York: Academic Press.
- Krank, M.D., Hinson, R.E., Siegel, S. (1981). Conditional hyperalgesia is elicited by environmental signals of morphine. *Behavioral and Neural Biology*, 32, 148-157.
- Lal, H., Miksic, S., Drawbaugh, R., Numan, R., Smith, N. (1976). Alleviation of narcotic withdrawal syndrome by conditional stimuli. *Pavlovian Journal of Biological Science*, 11, 215-262.
- Levine, D.G. (1974). Needle freaks: compulsive self-injections by drug users. *American Journal of Psychiatry*, 131, 279-300.
- Ludwig, A.M. & Stark, L.H. (1974). Alcohol craving: subjective and situational aspects. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 35, 899-905.
- Ludwig, A.M. & Wikler, A. (1974). Craving and relapse to drink. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 35, 108-130.
- Mansfield, J.G., Cunningham, C.C. (1980). Conditioning and extinction of tolerance to the hypothermic effect of ethanol in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 94, 962-969.
- Martin, W.R. (1968). A Homeostatic and redundancy theory to tolerance to and dependence on narcotic analgesics. En Wikler, A. (Ed.). *The addictive states*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Mathew, R.J., Claghorn, II., Largent, I. (1979). Craving for alcohol in sober alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, 136, 603-606.
- Melchior, C.L., Tabakoff, B. (1984). Environment-dependent tolerance to the lethal effects of ethanol: Alcoholism. *Clinical and Experimental Research*, 6, 360-373.
- Meyer, R.E., Mirin, S.M. (1979). *The heroin stimulus: implications for a theory of addiction*. New York: Plenum Press.
- O'Brien, C.P. (1975). Experimental analysis of conditioning factors in human narcotic addiction. *Pharmacology Review*, 27: 533-543.
- O'Brien, C.P., Ehrman, R.V., Ternes, J.W. (1986). Classical conditioning in human opioid dependence. En S.R. Goldberg y I.P. Stolerman (Eds.). *Behavioral analysis of drug dependence*. Nueva York: Academic Press.
- O'Brien, C.P., O'Brien, T.J., Mintz, J., Brady, J.P. (1975). Conditioning of narcotic abstinence symptoms in human subjects. *Drug and Alcohol Dependence*, 1, 115-123.
- O'Brien, C.P., Testa, T., O'Brien, T.J., Brady, J.P., Wells, B. (1977). Conditioned narcotic withdrawal in humans. *Science*, 195, 1000-1002.
- O'Brien, C.P. & Ternes, J.W. (1978). Conditioning as a cause of relapse in narcotic addiction. En E. Gottheil & A.T. McLellan (Eds.). *Addiction research and treatment: converging trends*. N. York: Pergamon Press.
- O'Brien, C.P., Nace, E., Mintz, J., Meyers, A., & Ream, N. (1980). Follow-up of Vietnam veteran. Part 1: relapse to drug use after Vietnam service. *Drug and Alcohol Dependence*, 5, 333-340.
- Pavlov, I.P. (1927). *Conditioned reflexes*. London: Oxford University Press.
- Poulos, C.X., Wilkinson, D.A. & Cappell, H. (1981). Homeostatic regulation and Pavlovian conditioning in tolerance to amphetamine-induced anorexia. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 95, 735-746.
- Post, R.M., Lockfield, A., Squillace, K.M., Contel, N.R. (1981). Drug environment interaction: context dependency of cocaine-induced behavioral sensitization. *Life Sciences*, 28, 755-760.

- Sideroff, S., Jarvik, M.W. (1980). Conditioned responses to videotape showing heroin-related stimuli. *International Journal of Addictions*, 15(4), 529-536.
- Siegel, S. (1975). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 89, 498-506.
- Siegel, S. (1976). Morphine analgesic tolerance: its situation, specificity supports a Pavlovian conditioning model. *Science*, 193, 323-325.
- Siegel, S. (1978). Tolerance to the hyperthermic effect of morphine in the rat is a learned response. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 92, 1137-1149.
- Siegel, S. (1979). The role of conditioning in drug tolerance and addiction. En J.D. Keehn (Ed.). *Psychopathology in animals: research and treatment implications*. New York: Academic Press.
- Siegel, S. (1983). Classical conditioning, drug tolerance, and drug dependence. En Y. Israel, F. Glaser, H. Kalant, R.E. Popham, W. Schmidt & R.G. Smart (Eds.). *Research advances in alcohol and drug problems*, vol. 7. New York: Plenum.
- Siegel, S. (1981). The role of pavlovian processes in drug tolerance and dependence: implications for treatment. *Addictive Behaviors*, 6, 205-211.
- Siegel, A., Hinson, R.E., Krank, M.D. (1978). The role of predrug signals in morphine analgesic tolerance. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behaviour Processes*, 4, 188-196.
- Siegel, S., Hinson, R.E., Krank, M.D. (1979). Modulation of tolerance to the lethal effect of morphine by extinction. *Behavioural and Neural Biology*, 25, 257-262.
- Siegel, A., Hinson, R.E., Krank, M.D., McCully, J. (1982). Heroin overdose death: contribution of drug-associated environmental cues. *Science*, 216, 436-437.
- Siegel, S., Krank, M.D. & Hinson, R.E. (1987). Anticipation of pharmacological and nonpharmacological events: classical conditioning and addictive behavior. *Journal of Drug Issues*, 17, 83-110.
- Sole, J.R.P. (1983). Heroína y agujas. *Revista del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona*, 10(4), 227-233.
- Solomon, R.L., Corbit, J.D. (1974). An opponent-process theory of motivation. *Psychological Review*, 91, 119-145.
- Teasdale, J.D. (1973). Conditioned abstinence in narcotic addicts. *International Journal of Addictions*, 8, 273-292.
- Ternes, J., O'Brien, C.P., Grabowski, J., Wellcrstein, H. & Jordan-Hayes, J. (1980). Conditioned drug responses to naturalistic stimuli. En L.S. Harris (Ed.). *Problems of drug dependence*. Washington, D.C.: (NIDA Research Monograph N°27). Government Printing Office.
- Tiffany, S.T., Dakor, T.B. (1981). Morphine tolerance in rats: congruence with a Pavlovian paradigm. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 5, 747-762.
- Wikler, A. (1965). Conditioning factors in opiate addiction and relapse. En D.I. Wilner & G.G. Kassebaum (Eds.). *Narcotics*. New York: McGraw-Hill.
- Woods, J.H., Schuster, C.R. (1971). Opiates as reinforcing stimuli. En T. Thompson & R. Pickens (Eds.). *Stimulus properties of drugs*. New York: Appleton-Century-Crofts.