

Claves interoceptivas y exteroceptivas en la tolerancia al efecto atáxico del etanol en ratas

Ronald Betancourt Mainhard, Carmen Gloria Díaz Dosque y Vanetza Quezada Scholz
Universidad de Chile

En el análisis actual del condicionamiento clásico frente al fenómeno de la tolerancia a las drogas existe evidencia empírica de que las claves farmacológicas interoceptivas, al igual que las claves exteroceptivas, se asocian con los efectos de la droga y que las primeras pueden llegar a ensombrecer a las segundas. El propósito de esta investigación es aportar datos experimentales sobre la interacción que se da entre ambos tipos de claves, para ello se presentó como estímulo condicionado un compuesto de claves interoceptivas y exteroceptivas junto al estímulo incondicionado correspondiente a los efectos atáxicos del etanol. Los resultados demostraron que las claves interoceptivas se asociaron con el efecto atáxico del etanol, y éstas presentaron una respuesta de tolerancia de la misma intensidad que la de las claves exteroceptivas.

Interoceptive and exteroceptive cues in the tolerance of the ethanol ataxic effect in rats. In the current analysis of classic conditioning with regard to the phenomenon of drug tolerance, there is empirical evidence of interoceptive pharmacologic cues and of exteroceptive cues, which are associated with the effect of the drug. The former could overshadow the latter. The aim of the present investigation was to contribute experimental data about the interaction that occurs between these two kinds of cues. For this purpose, a set of interoceptive and exteroceptive cues was presented as conditioned stimulus, together with an unconditioned stimulus that corresponded to the ataxic effects of ethanol. The results showed that the interoceptive cues were associated with the ataxic effect of ethanol, and they produced a tolerance response of the same intensity as the exteroceptive cues.

Las investigaciones realizadas a partir de la década de los 70 proporcionan evidencia sustancial sobre la participación del condicionamiento clásico en la adquisición y expresión de la tolerancia y abstinencia a las drogas (Betancourt, 2006; Siegel, 1977; Siegel, 1978; Siegel, 1991; Siegel y Larson, 1996; Siegel, 1999; Siegel, 2001; Siegel y Ramos, 2002). De acuerdo al paradigma del condicionamiento clásico pavloviano, las claves asociadas con la ingesta de droga elicitán un conjunto de respuestas condicionadas (RCs) que se oponen a los efectos perturbadores de la droga en el organismo (Trujillo, Oviedo-Joekes y Vargas, 2006). Esta RC es, en efecto, una forma de preparación a la droga que aminora el efecto hacia la toxina resguardando la homeostasis fisiológica (Woods, 1991) y produce lo que se conoce como tolerancia a la droga, es decir, la disminución del efecto de una misma cantidad de droga tras repetidas administraciones, o bien la necesidad de aumentar la cantidad de droga para obtener el mismo efecto inicial.

Se ha observado que los estímulos susceptibles de ser asociados con el efecto de la droga en el organismo pueden ser tanto estímulos exteroceptivos, que son aquellos que se encuentran explí-

citamente presentes al momento de la administración (sonidos, luces, olores) como estímulos interoceptivos, es decir, aquellos que no es posible observar directamente y que están presentes tanto en la administración pasiva como en la autoadministración de drogas. Entre éstos se encuentran la «sensación» asociada a la inyección propiamente tal (Cepeda-Benito y Tiffany, 1995) y las claves pre-droga (Sokolowska, Siegel y Kim, 2002; Tiffany y Maude-Griffin, 1988; Dafters y Odber, 1989; Cepeda-Benito y Short, 1997; Greeley, Lê, Poulos y Cappell, 1984). Respecto de estas últimas, se ha observado que pequeñas dosis de morfina (Cepeda-Benito y Short, 1997; Mc Donald y Siegel, 2004; Sokolowska, Siegel y Kim, 2002), de etanol (Greeley, Lê, Poulos y Cappell, 1984) y nicotina (Schachter, 1977) pueden servir de ECs que señalizan mayores dosis de la misma sustancia, contribuyendo al desarrollo de la tolerancia asociativa y síntomas de abstinencia.

Por otra parte, la tolerancia está sujeta a varios de los fenómenos descritos en el condicionamiento clásico, entre éstos, la competencia entre claves, la que se refiere al retardo o no retardo en la asociación y a la expresión o no expresión de la RC a un estímulo condicionado (EC), producto de que uno es más saliente, o bien que uno de los compuestos ha tenido una historia previa de asociación con el EI. El ensombrecimiento y el bloqueo son fenómenos que entran en este ámbito. El ensombrecimiento se refiere al hecho de que al parrear un estímulo compuesto AB con un EI, la RC ante el estímulo B se verá disminuida si el estímulo A es más saliente que B (Blaisdell, Denniston y Miller, 1998; Blaisdell, Bristol, Gunther y Miller, 1998; Blaisdell y Miller, 2001; Blais-

dell, Savastano y Miller, 1999). La evidencia del ensombrecimiento se obtiene tanto al momento del test (cuando la respuesta al estímulo B solo, es considerablemente menor que la respuesta al estímulo A solo) como cuando el estímulo ensombrecido B es pareado sólo con el EI y se demuestra que éste es capaz de adquirir fuerza asociativa.

Investigaciones en las cuales se utilizó morfina como EI, se demostró el fenómeno de ensombrecimiento tanto en un compuesto de claves exteroceptivas (Walter y Riccio, 1983) como en un compuesto de claves extero e interoceptivas, donde estas últimas ensombrecieron a las primeras (Kim, Siegel y Patenall, 1999; Krank, 1987). Lo anterior da cuenta de la importancia de que tanto en los procedimientos de administración pasiva como en los de autoadministración de drogas, se considere cuáles son los estímulos que actúan como probables ECs (Ramsay y Woods, 1997), ya que en una situación se pueden parrear estímulos exteroceptivos, los que necesariamente van acompañados de claves interoceptivas de modo que, dependiendo de lo saliente de alguna de estas claves, puede presentarse el fenómeno de ensombrecimiento de las claves y la no respuesta a los estímulos exteroceptivos podrá hacer que la tolerancia no sea comprendida como un fenómeno de aprendizaje asociativo.

Debido a que no se ha explorado que los ECs farmacológicos inherentes al efecto del etanol específicamente puedan ensombrecer a los ECs exteroceptivos, la presente investigación tiene como objetivo aportar datos experimentales sobre la interacción que se da entre las claves exteroceptivas y las claves interoceptivas que se asocian con el etanol en forma de compuesto y, por lo tanto, entregar evidencia de este fenómeno en el desarrollo de la tolerancia al etanol.

Método

Sujetos

El experimento se realizó con 24 ratas albinas machos (Sprague-Dawley), de tres meses de vida, con un peso promedio de 200 gramos, distribuidas en forma aleatoria a los grupos experimental y control, con igual número de sujetos por grupo. Las ratas permanecieron en jaulas individuales, con agua y alimentación libre, en ciclo luz oscuridad con una temperatura de 24 °C. Todos los procedimientos experimentales se realizaron en la fase diurna.

Instrumentos

Las 28 sesiones experimentales se realizaron en una sala de 1,8 metros × 2,3 metros, la que se mantenía semi-iluminada mediante una luz indirecta. Las respuestas atáxicas fueron medidas en un plano de deslizamiento («tilting plane»), construido en el laboratorio según un diseño estandarizado para medir ataxia en los procedimientos en que se utiliza etanol (Siegel y Larson, 1996; Larson y Siegel, 1998). El plano de deslizamiento es un corredor de 60 cm de largo por 10 cm de ancho, cuyo perímetro consta de paredes de 30 cm de alto. Tanto las paredes como el piso son de acrílico transparente. Un extremo de la caja está fijado con bisagras, en el cual se encuentra un transportador que mide los grados de inclinación de la caja. El otro extremo está conectado a una piola, la cual es accionada por una manivela. Un giro completo de ésta eleva el plano en 8 grados, con una velocidad de 4 grados por segundo. La ataxia se midió según el grado en que la rata comenzó a deslizarse en el plano de inclinación.

Estímulos

El *estímulo incondicionado* (EI) fue el efecto producido por una inyección intraperitoneal de etanol al 99,2% en una solución al 20% en suero fisiológico. La dosis por sujeto es de 2 gramos de etanol por kilo de peso.

El *estímulo condicionado 1* (EC1), considerado estímulo condicionado interoceptivo, fue el efecto de una baja dosis de etanol (0,5 g/Kg), al 99,2% en una solución idéntica a la del EI, que fue inyectada intraperitonealmente 54 minutos antes del EI. En el grupo control se utilizó una dosis de suero fisiológico (sf) equivalente a la dosis de etanol inyectada en el grupo experimental como EC1, la cual fue administrada bajo las mismas condiciones temporales de ésta.

El *estímulo condicionado 2* (EC2), considerado estímulo condicionado exteroceptivo, fue una luz intermitente producida por un foto estimulador halógeno, la cual fue presentada un minuto posterior a la administración del EI con una duración de 5 minutos.

El *estímulo compuesto* consistió en presentar EC1/EC2 simultáneamente. La simultaneidad se logró al inyectar la baja dosis de etanol 55 minutos antes de la presentación del EC2. Esto debido a que según Greeley et al. (1984), la baja dosis de etanol funciona como EC alrededor de los 60 minutos.

Procedimientos

Línea base: se estableció una línea base 1 (LB1) y una línea base 2 (LB2) tanto para los sujetos del grupo experimental como para los del grupo control, la cual consistió en medir el grado de deslizamiento de cada sujeto con EI (LB2) y sin EI (LB1) en 3 ensayos con un intervalo de tiempo de 2 minutos entre cada medición.

Adquisición de tolerancia: esta fase se desarrolló durante 22 días, en los cuales se realizó un ensayo diario alternadamente, es decir, 11 días con el grupo experimental y 11 días con el grupo control, los que recibieron el tratamiento correspondiente para cada uno. El día en que los grupos no reciben el tratamiento correspondiente a esta fase se les aplicó una inyección salina de 2 ml/100 gramos de peso, a cada sujeto, con el objetivo de aislar la variable inyección como probable señalizador del EI, lo que ha sido descrito en los procedimientos de Greeley et al. (1984). En el grupo experimental, cada ensayo comenzó con la inyección de la baja dosis de etanol (EC1), posterior a esto permanecieron en sus cajas de mantención durante 54 minutos, luego de los cuales se inyectó la alta dosis de etanol (EI). Pasado 1 minuto de la última inyección se puso al sujeto en el plano de deslizamiento por 5 minutos, tiempo durante el cual fue presentada la luz intermitente (EC2). El grupo control recibió el mismo tratamiento, pero con una inyección de suero fisiológico (sf) equivalente a la baja dosis de etanol del EC1.

Test 1: medición de tolerancia al EC1. Los sujetos del grupo experimental fueron inyectados con la baja dosis de etanol (EC1), posterior a esto permanecían en sus cajas de mantención durante 54 minutos, luego de los cuales se inyectó la alta dosis de etanol (EI). Pasado 1 minuto de la última inyección se puso al sujeto en el plano de deslizamiento y se realizaron las mediciones en los minutos 2, 4 y 6, de acuerdo a los procedimientos descritos anteriormente. El mismo procedimiento fue realizado en el grupo control, el que fue inyectado con la baja dosis de suero (sf) en lugar de la baja dosis de etanol (EC1).

Test 2: medición de tolerancia al EC2. Se inyectó la alta dosis de etanol (EI) y 1 minuto después, conjuntamente con medir el grado de deslizamiento, se presentó el EC2. Se realizaron tres ensayos, con un intervalo de 2 minutos entre cada medición.

Test 3: medición de tolerancia al estímulo compuesto (EC1/EC2), los sujetos fueron inyectados con la baja dosis de etanol (EC1). Posterior a esto permanecían en sus cajas de mantenimiento durante 54 minutos, luego de los cuales se inyectó la alta dosis de etanol (EI). Pasado 1 minuto de la última inyección se puso al sujeto en el plano de deslizamiento, donde se les presentó la luz intermitente (EC2), y se realizaron las mediciones en los minutos 2, 4 y 6, de acuerdo a los procedimientos descritos anteriormente.

Resultados

Se utilizaron los promedios de ejecución de cada grupo en sus respectivas líneas bases y en los efectos de intervención experimental en las subsecuentes etapas del diseño, es decir, se utilizó un diseño antes-después para ambos grupos. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó la prueba T de Student para grupos correlacionados e independientes.

La figura 1 muestra los resultados de las líneas bases 1 y 2 y de los tres test de tolerancia realizados al grupo experimental.

Como se aprecia en la figura 1 existe una clara diferencia en los resultados que demuestran que en la LB1 el grupo experimental no presenta respuesta atáxica y que, por el contrario, en la LB2 presenta intensos efectos atáxicos producto del etanol. El análisis estadístico arroja una diferencia significativa al 1% ($t: 6,18; p \leq 0,01$) entre la LB1 ($42,46^\circ$) y la LB2 ($18,13^\circ$) con 11 gl. Además se observa que los sujetos del grupo experimental exhibieron una sustantiva mejora a los efectos atáxicos del etanol post-asociación en relación a la LB2 pre-asociación frente a las distintas condiciones experimentales, es decir, desarrollaron tolerancia.

No se observan diferencias significativas entre LB1 y el Test de Tolerancia al compuesto (EC1/EC2), es decir, la respuesta de tolerancia al efecto atáxico del etanol frente al compuesto iguala la ejecución en la caja de deslizamiento sin etanol.

Adicionalmente es posible observar que no existen diferencias significativas entre las respuestas frente a EC1 (clave interoceptiva) y frente a EC2 (clave exteroceptiva), lo que indica que las claves interoceptivas no ensombrecieron a las exteroceptivas, sino que ambas se asociaron con la misma intensidad.

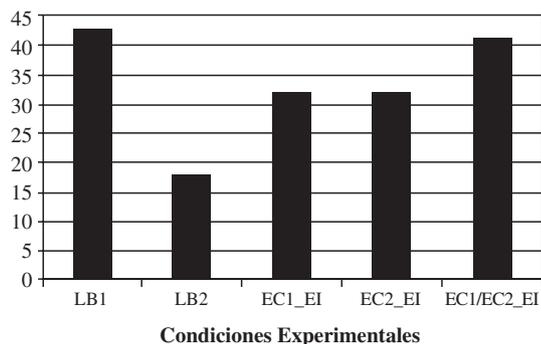


Figura 1. Grados de deslizamiento del grupo experimental frente a todas las condiciones experimentales: LB1: Línea base sin etanol; LB2: Línea base con etanol; EI: Alta dosis de etanol; EC1: Baja dosis de etanol; EC2: Luz. Existen diferencias significativas entre la LB1 y LB2, y entre LB2 y las condiciones EC1, EC2, EC1/EC2 ($p \leq 0,01$)

En la figura 2 se observa una clara diferencia en los resultados que demuestran que en la LB1 el grupo control no presenta respuesta atáxica y que, por el contrario, en la LB2 presenta efectos atáxicos producto del etanol. El análisis estadístico arroja una diferencia significativa al 1% ($t: 5,36; p \leq 0,01$) entre LB1 ($47,22^\circ$) y la LB2 ($21,13^\circ$) con 11 gl. La figura 2 indica los resultados en los cuales se observa que los sujetos desarrollaron tolerancia a los efectos atáxicos del etanol. Lo anterior indica que al igual que los sujetos experimentales, los sujetos controles también desarrollaron tolerancia.

Cabe destacar que este grupo presentó respuesta de tolerancia ante la inyección de la baja dosis de suero, lo que indica que desarrolló respuestas compensatorias a los efectos atáxicos de la inyección.

En la figura 3 se comparan los promedios de deslizamiento del grupo experimental frente al EC1 y del grupo control frente a sf, el análisis estadístico entre ambos grupos evidencia que no hay diferencias significativas. Lo anterior indica que frente al EC1 en el grupo experimental y frente a sf del grupo control se presentaron respuestas compensatorias a los efectos atáxicos del etanol de igual intensidad.

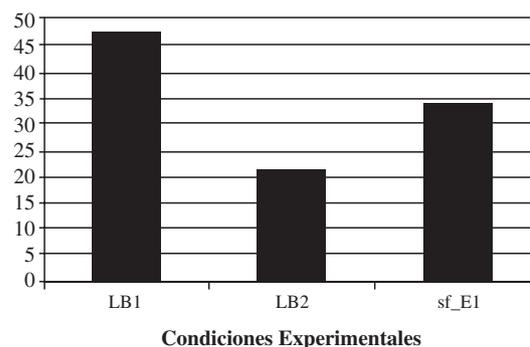


Figura 2. Grados de deslizamiento del grupo control frente a todas las condiciones experimentales. Grados de deslizamiento del grupo experimental frente a todas las condiciones experimentales: LB1: Línea base sin etanol; LB2: Línea base con etanol; EI: Alta dosis de etanol; sf: Baja dosis de suero. Existen diferencias significativas entre LB1 y LB2, y entre LB2 y sf ($p \leq 0,01$)

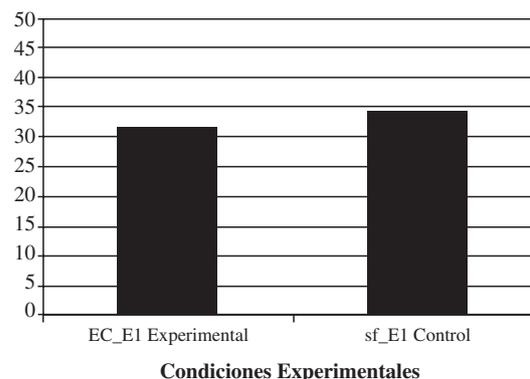


Figura 3. Comparación de los grados de deslizamiento del grupo experimental y control frente a EC1 y sf, respectivamente. Grados de deslizamiento del grupo experimental frente a todas las condiciones experimentales: EC1: Baja dosis de etanol; sf: Baja dosis de suero; EI: Alta dosis de etanol. No existen diferencias significativas entre las condiciones experimentales

Tabla 1
Diseño experimental

Grupos	Muestra	LB1	LB2	Adquisición de tolerancia	Test 1	Test 2	Test 3
Grupo Exp	12	φEI	C/EI	EC1/EC2→EI	EC1→EI	EC2→EI	EC1/EC2→EI
Grupo Con	12	φEI	C/EI	sf/EC2→EI	Sí→EI		

Discusión y conclusiones

Los resultados de la presente investigación permiten sostener que tanto los sujetos experimentales como los sujetos controles desarrollaron un aprendizaje asociativo de respuestas compensatorias de tolerancia a los efectos atáxicos del etanol frente a cada una de las manipulaciones experimentales correspondientes a cada grupo. Adicionalmente, ambos tipos de claves, interoceptivas y exteroceptivas, adquirieron la misma fuerza asociativa en el grupo experimental.

Estos hallazgos aportan evidencia empírica de que las claves interoceptivas se asocian con los efectos de la droga en el organismo, pues se observó el desarrollo de respuestas compensatorias al efecto atáxico del etanol frente a las claves interoceptivas tanto en el grupo experimental (efecto de la baja dosis de etanol) como en el grupo control (inyección de suero fisiológico). Lo observado en el grupo control, el cual presentó respuesta de tolerancia ante la inyección de la baja dosis de suero (sf), no es consistente con las predicciones iniciales del diseño, pues el grupo control se introdujo para comprobar si a través de las inyecciones de suero no contingentes al EI, que se administraron en los días que no se realizaron ensayos de asociación, se logró aislar el funcionamiento de la inyección como estímulo condicionado, considerando que para la presente investigación el estímulo condicionado interoceptivo era el efecto de la baja dosis de etanol y no la inyección propiamente tal. De haber sido aislada la inyección, no debió presentarse respuesta de tolerancia ante la inyección de suero fisiológico. Este hecho permite afirmar que la inyección no fue aislada, sino que elicitó la respuesta condicionada compensatoria de tolerancia, razón por la cual es posible sostener que, durante el procedimiento experimental, la inyección se constituyó como un estímulo interoceptivo que se asoció con el efecto atáxico del etanol, funcionando como un EC junto a las claves pre-droga que fueron directamente manipuladas. Al respecto, otro factor que debe ser considerado en el análisis y por tanto en futuras investigaciones son las características exteroceptivas que posee la inyección, tales como la inmovilización y el pinchazo, que podrían tener también valor predictivo respecto al EI. Del mismo modo, en los próximos estudios se debería considerar la aislación de la inyección para eliminar sus efectos como señalizador del EI, utilizando un procedimiento de entrega de la droga por otra vía, como por ejemplo la oral, o aplicando inyecciones no contingentes en forma masiva (Greeley et al., 1984).

Con respecto al fenómeno de competencia de claves, es posible sostener que ambas claves, interoceptivas (compuesto inyección -

baja dosis de etanol) y exteroceptivas (luz) se asociaron con la misma intensidad, ya que no existen diferencias significativas entre las respuestas de tolerancia a cada una de ellas, lo que indica que las claves interoceptivas no ensombrecieron a las exteroceptivas. Esto es discrepante con la evidencia empírica existente, ya que se ha observado que las claves interoceptivas ensombrecen a claves exteroceptivas, en estudios realizados con morfina (por ejemplo, Kim et al., 1999). Probablemente, en la presente investigación las claves interoceptivas no fueron lo suficientemente intensas como para ensombrecer a las claves exteroceptivas que se encontraban en el momento de la administración.

La explicación más plausible de no encontrar ensombrecimiento por parte de las claves interoceptivas producto de que éstas no hayan sido más salientes es que durante el procedimiento de asociación en el grupo experimental hubo un efecto de preexposición al EI, el cual ha sido observado anteriormente en morfina (McKee, Riley y Baxter, 1994).

El efecto de preexposición al EI implica que las presentaciones iniciales del EI, por sí solo, resultan en un condicionamiento más lento de las posteriores pareaciones EC-EI. Esto debido a que se ha comprobado que el aprendizaje requiere de más ensayos cuando los estímulos involucrados no son novedosos (Domjan, 2003; Mazur, 1990). Desde este punto de vista, en la presente investigación, la clave predroga preexpuso al EI en cada uno de los ensayos de asociación en los que era presentada 54 minutos antes del EI, atenuando la novedad de éste y, por lo tanto, dificultando su asociación con el EC2 (luz). El efecto de la preexposición no sólo afectó diferencialmente a la asociabilidad de la clave exteroceptiva en el grupo experimental y control, sino que también el efecto de preexposición se dio en la inyección, la que fue afectada por la preexposición del EC. Esto fue consecuencia de las inyecciones no contingentes aplicadas los días en que no se realizaron ensayos de asociación, dando como resultado una disminución de lo saliente de la asociación (inyección→EI) y, por lo tanto, se igualaron las potenciales fuerzas asociativas de los ECs.

El estudio de la influencia de las claves interoceptivas en el desarrollo de la tolerancia asociativa al etanol y de su interacción con claves exteroceptivas resulta de gran importancia en el entendimiento de los factores que favorecen la recaída de la conducta adictiva. La interacción entre claves interoceptivas y exteroceptivas en el desarrollo de la tolerancia asociativa al etanol es un fenómeno que permanece en estudio (Kim et al., 1999; Krank, 1987; McDonald y Siegel, 2004) y que debe ser considerado en el tratamiento de las adicciones.

Referencias

- Betancourt, R. (2006). Condicionamiento clásico y drogas: modulación de los procedimientos de extinción a las tolerancia y síntomas de abstinencia al etanol en ratas. En Decouvrier, C. (Ed.): *Tesis doctorales en Psicología*. Santiago de Chile: Praxis.
- Blaisdell, A.P., Bristol, A.S., Gunther, L.M., y Miller, R.R. (1998). Overshadowing and latent inhibition counteract each other: Support for the comparator hypothesis. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 24, 335-351.
- Blaisdell, A.P., Denniston, J.C., y Miller, R.R. (1998). Temporal encoding as a determinant of overshadowing. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 24, 72-83.
- Blaisdell, A.P., Savastano, H.I., y Miller, R.R. (1999). Overshadowing of explicitly unpaired conditioned inhibition is disrupted by preexposure to the overshadowed inhibitor. *Animal Learning & Behavior*, 27, 346-357.
- Blaisdell, A.P., y Miller, R.R. (2001). Conditioned inhibition produced by extinction-mediated recovery from the relative stimulus validity effect: a test of acquisition and performance models of empirical retrospective reevaluation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 27, 48-58.
- Cepeda-Benito, A., y Tiffany, S. (1995). Role of drug - administration cues in the associative control of morphine tolerance in the rat. *Psychopharmacology* 122, 312-316.
- Cepeda-Benito, A., y Short, P. (1997). Morphine's interoceptive stimuli as cues for the development of associative morphine tolerance in the rat. *Psychobiology*, 25(3), 236-240.
- Dafters, R., y Odber, J. (1989). Effects of dose, interdose interval and drug - signal parameters on morphine analgesic tolerance: Implications for current theories of tolerance. *Behavioral Neuroscience*, 103, nº 5, 1082-1090.
- Domjan, M. (2003). *Principios de aprendizaje y conducta* (5ª edición). México, D. F.: International Thomson Editores.
- Greeley, J., Lê, D., Poulos, C., y Cappell, H. (1984). Alcohol is an effective cue in the conditional control of tolerance to alcohol. *Psychopharmacology*, 83, 159-162.
- Kim, J.A., Siegel, S., y Patenall, V.R.A. (1999). Drug-onset cues as signals: Intraadministration associations and tolerance. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 25, 491-504.
- Krank, M.K. (1987). Brief communications: Conditioned hyperalgesia depends on the pain sensitivity measure. *Behavioral Neuroscience*, 101, nº 6, 854-857.
- Larson, S., y Siegel, Sh. (1998). Learning and tolerance to the ataxic effect of ethanol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 61, 131-142.
- Mazur, J. (1990). *Learning and behavior* (second edition). New Jersey: Prentice-Hall Inc.
- McKee, S., Riley, H., y Baxter, B. (1994). A context-specific detrimental effect of UCS preexposure on place conditioning with morphine. *Animal Learning & Behavior*, 22(3), 282-290.
- McDonald, R., y Siegel, S. (2004). Intra-administration associations and withdrawal symptoms: Morphine-elicited morphine withdrawal. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 12(1), 3-11.
- Ramsay, D.S., y Woods, S.C. (1997). Biological consequences of drug administration: Implications for acute and chronic tolerance. *Psychological Review*, 104, 170-193.
- Schachter, S. (1977). Studies of the interaction of psychological and pharmacological determinants of smoking: 1. Nicotine regulation in heavy and light smokers. *Journal of Experimental Psychology: General*, 106, 5-12.
- Siegel, S. (1977). Morphine tolerance acquisition as an associative process. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 3, 1-13.
- Siegel, S. (1978). Tolerance to the hyperthermic effect of morphine in the rat is a learned response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 1137-1149.
- Siegel, S. (1991). Feedforward processes in drug tolerance. *Perspectives in cognitive neuroscience*, 405-416. New York: Oxford University Press.
- Siegel, S., y Larson, S. (1996). Disruption of tolerance to the ataxic effect of ethanol by a novel stimulus. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 55, 125-130.
- Siegel, S. (1999). Drug anticipation and drug addiction: The 1998 H. David Archibald lecture. *Addiction*, 94, 1113-1124.
- Siegel, S. (2001). Pavlovian conditioning and drug overdose: When tolerance fails. *Addiction Research and Theory*, 9, 503-513 *Addiction*, 94, 1113-1124.
- Siegel, S., y Ramos, B.M. (2002). Applying laboratory research. Drug anticipation and the treatment of drug addiction. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 162-183.
- Sokolowska, M., Siegel, S., y Kim, J.A. (2002). Intraadministration associations conditional hyperalgesia elicited by morphine onset cues. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 28, 309-320.
- Tiffany, S., y Maude-Griffin, P. (1988). Tolerance to morphine in the rat: Associative and nonassociative effects. *Behavioral Neuroscience*, 102, 534-543.
- Trujillo, H., Oviedo-Joekes, E., y Vargas, C. (2006). Compensatory and mimetic conditioned responses to effects of heroin in addicted persons. *Psicothema*, 18, 59-65.
- Walter, T.A., y Riccio, D.C. (1983). Overshadowing effects in the stimulus control of morphine analgesic tolerance. *Behavioral Neuroscience*, 97, 658-662.
- Woods, S.C. (1991). The eating paradox: How we tolerate food. *Psychological Review*, 98, 488-505.