

## HIPERALGESIA CONDICIONADA ANTE ESTIMULOS CONTEXTUALES DE LA HEROÍNA: ESPECIFICIDAD TEMPORAL DE LA ABSTINENCIA

Humberto M. Trujillo, Emilia I. De la Fuente y Jaime Vila  
Universidad de Granada

*Estudio 1.* El objetivo de este estudio fue detectar, en personas desintoxicadas a la heroína y ante estímulos contextuales de esta droga (ECs), respuestas opuestas a los efectos de tipo analgésico y subjetivo que induce esta sustancia. La tarea desarrollada consistió en presentar, a personas no adictas y a personas adictas desintoxicadas, en cuatro sesiones consecutivas (una por día), un choque eléctrico (CE) posterior a diapositivas con imágenes de estímulos neutros (ENs) y/o estímulos condicionados (ECs) de la heroína. Las respuestas registradas fueron tasa cardíaca (TC) y autopercepción de síntomas de abstinencia (ASA). Los resultados indicaron que las personas adictas desintoxicadas presentaban incrementos mayores en las respuestas de TC y ASA ante el CE posterior a los ECs de la heroína que ante el CE posterior a los ENs, y mayores que las que presentaban las personas no adictas ante el mismo CE posterior a los mismos ECs. Estos resultados se discuten en el contexto del modelo de la especificidad ambiental del síndrome de abstinencia de la heroína. *Estudio 2.* El objetivo fue detectar en adictos a la heroína la especificidad temporal de la abstinencia. Para ello, se administró un CE después de la presentación de dos películas con imágenes de ENs o ECs, en horas de mañana y de tarde, a personas adictas y no adictas. Se evaluaron respuestas de TC y ASA. Los resultados mostraron condicionamiento temporal de la abstinencia.

*Conditioned hyperalgesia in the presence of the contextual stimuli of heroin: temporal specificity of the abstinence. Study 1.* The goal of this study was to detect in persons detoxified of heroin, responses in the presence of contextual stimuli of this drug, that are opposite to the analgesic and subjective effects that are induced by this substance. The basic procedure consisted in presenting of electric shock (ES) after the presentation of slides with images of neutral stimuli (NSs) and/or conditioned stimuli (CSs) of heroin, to both non-addicted and detoxified addicted persons in four consecutive daily sessions. The evaluated responses were heart rate (HR) and autoperception of abstinence symptoms (AAS). Results showed that the detoxified addicted subjects responded with greater increments in HR and AAS, after the presentation of ES, in the presence of the CSs than in the presence of the NSs, and there were greater than those responses by non-addicted subjects after the presentation of the same ES in the presence of the same CSs. These results are discussed in the context of the environmental specificity model of abstinence syndrome. *Study 2.* The goal was to study temporal specificity of the abstinence in persons detoxified of heroin. The procedure consisted in presenting of ES after the presentation of two films with images of NSs or CSs, to both non-addicted and detoxified addicted persons, in the morning and in the evening. The evaluated responses were HR and AAS. Results showed temporal conditioning of the abstinence.

---

Correspondencia: Humberto M. Trujillo  
Facultad de Psicología  
Universidad de Granada  
Campus Universitario de Cartuja, 18071 Granada. Spain

Al parecer los efectos de los opiáceos son modulados en alguna medida por factores no farmacológicos (Childress *et al.*, 1993;

Hinson y Siegel, 1983; Schwart-Stevens y Cunningham, 1993; Thompsom y Ostlund, 1965; Wikler, 1948, 1973a, 1973b). El resultado de sus efectos químicos parece no depender sólo de principios farmacocinéticos y farmacodinámicos sino también de la experiencia de uso de la sustancia en un contexto específico, donde posiblemente medien mecanismos de asociación estimular de tipo pavloviano (Siegel, 1988).

Desde este planteamiento, cabe hacer alusión a todo un conjunto de respuestas condicionadas (RCs) susceptibles de ser elicítadas por estímulos, que por su asociación con los efectos indirectos (síndrome de abstinencia) de los opiáceos, así como con los estados homeostáticos de regulación biológica subyacentes a su acción neuroquímica, podrían adquirir la capacidad de anticipar los efectos indirectos de esta droga (Phillips, Goosop y Bradley, 1986; Rochford y Stewart, 1987; Ross, 1985; Ternes y O'Brien, 1990; Tiffany, Maude-Griffin y Drobos, 1991). Esto es, respuestas anticipatorias de abstinencia condicionada, también denominadas RCs compensatorias del efecto incondicionado del opiáceo (Childress, McLelland, Natale y O'Brien, 1987; Hinson y Siegel, 1982; Trujillo y De la Fuente, 1994).

Ocasionalmente, ciertos estímulos condicionados (ECs) pertenecientes al contexto habitual del adicto podrían evocar RCs opuestas a los efectos de la heroína y, en caso de ser administrada la sustancia, compensarlos (tolerancia condicionada). Por el contrario, si en presencia de esos mismos ECs la droga no se administra, las RCs podrían ser percibidas como síntomas de abstinencia (abstinencia condicionada). Esto podría hacer pensar que las RCs de tolerancia y abstinencia son las dos manifestaciones de un mismo fenómeno, estando éstas posiblemente bajo control de los mismos mecanismos de condicionamiento (Trujillo, 1994).

Por otra parte, según datos de entrevista de los autores los sujetos adictos a la heroína, desintoxicados o no a esta sustancia, dicen sentirse más inquietos de lo normal en horas de tarde y principio de la noche en comparación con el resto de las horas del día. En este sentido y bajo el esquema conceptual ya expuesto se podría pensar que este fenómeno se podría explicar desde el modelo de la especificidad ambiental de la abstinencia. Es decir, si se piensa que la casi totalidad de los adictos a la heroína en condiciones normales de consumo, consiguen y se administran la droga en horas de tarde-noche, y si se piensa también que la cadena conductual de búsqueda y administración se acciona, al menos en parte, como consecuencia de ciertos estados de abstinencia orgánica entonces quizás se podría concluir que será en horas de tarde-noche cuando los adictos estén en un estado de abstinencia más significativo. De ser esto así, será en estos momentos del día cuando se dé la ocasión de asociación más eficaz entre los diferentes componentes estimulares del contexto de administración y el estado orgánico de abstinencia, lo que favorecería la especificidad temporal de tal estado.

A pesar de los diferentes estudios realizados en este campo de investigación, los resultados obtenidos no son todo lo consistentes que se desearía con el esquema conceptual planteado (Baker y Tiffany, 1985; Eikelboom y Stewart, 1982; Paleta y Wagner, 1986). Es decir, el fenómeno de especificidad ambiental de la tolerancia, observado ante ciertos ECs cuando se administra heroína, debería tener un alto grado de covariación con la aparición de RCs compensatorias ante esos mismos estímulos cuando la droga no se administra. Sin embargo, la realidad es que, si bien se ha demostrado en diferentes investigaciones la especificidad ambiental de la tolerancia a los opiáceos (Siegel, 1988), no obstante,

a veces no se consigue detectar las RCs compensatorias que se hipotetiza modulan tal tolerancia. Tanto es así, que la no detección de estas respuestas se caracteriza a ciertos niveles de discusión científica como la cuenta pendiente del modelo de tolerancia y/o abstinencia condicionada (Goudie y Griffiths, 1986). Además, la mayoría de los resultados que dan base empírica a algunos de estos planteamientos conceptuales tienen lugar con animales y con drogas no opiáceas, lo que podría imposibilitar la generalización de resultados a humanos adictos a la heroína.

### Estudio I

El objetivo de este estudio fue detectar, ante un choque eléctrico (CE) administrado con posterioridad a la presentación de estímulos contextuales de la heroína, diferentes RCs de tipo compensatorio (RCs de abstinencia) a los efectos analgésicos y subjetivos que induce la sustancia, haciendo un especial hincapié en la detección de RCs hiperalgésicas compensatorias de los efectos analgésicos de la droga. Para ello, en personas desintoxicadas orgánicamente a la heroína, se analizó la magnitud y topografía de las respuestas de tasa cardíaca (TC) y autopercepción de síntomas de abstinencia (ASA) ante un CE posterior a ciertos estímulos contextuales de la heroína (ECs).

### Método

#### *Sujetos*

Se trabajó con dos grupos de sujetos. Un primer grupo al que se denominó control (GC), compuesto por nueve hombres y nueve mujeres que no habían tenido ningún tipo de experiencia directa con drogas opiáceas, pero sí contactos esporádicos con tabaco y alcohol. Sus edades oscilaban entre 20 y 28 años, con media de edad

de 24,12 y desviación típica de 2,82. Y un segundo grupo al que se denominó experimental (GE), compuesto también por nueve hombres y nueve mujeres con edades dentro del mismo rango que el GC, con media de edad de 25,3 años y desviación típica de 3,3.

Todos los sujetos del GE habían consumido tabaco, alcohol, cánnabis y fármacos psicoactivos. Además, habían tenido experiencia directa con heroína (diacetilmorfina) por vía intravenosa a lo largo de un período de tiempo mínimo de 36 meses, habiendo alcanzado un alto grado de adicción.

Los sujetos del GE llevaban entre uno y dos meses desintoxicados a todas las sustancias enumeradas a excepción del tabaco y alcohol, encontrándose en el momento de la realización del estudio en fase de deshabitación a la heroína sin medicación alguna. Estos sujetos fueron seleccionados aleatoriamente de un grupo de 25 personas que recibían tratamiento ambulatorio sin fármacos en el Centro Provincial de Drogodependencias de Granada. A su vez, los sujetos del GC eran estudiantes de Psicología de la Universidad de Granada.

#### *Material estimular*

Se utilizaron ocho diapositivas. Cuatro de estímulos neutros (ENs) y cuatro de estímulos condicionados (ECs). Los ENs, denominados como EN1, EN2, EN3 y EN4, estaban constituidos por imágenes acromáticas de formas desconocidas. Los ECs, denominados como EC1, EC2, EC3 y EC4 mostraban imágenes estimulatorias complejas de situaciones, actos y utensilios relacionados con el ambiente habitual de la heroína. A los sujetos del GE se les pidió que ordenasen las cuatro diapositivas presentadas (ECs) de menor a mayor poder evocador de deseo por la droga. Todos coincidieron en el mismo orden de

clasificación, o sea, EC1, EC2, EC3, y EC4.

Otro estímulo utilizado en este estudio fue un choque eléctrico sobre la parte interior del brazo, de 4 mA de intensidad y 2 seg. de duración.

El orden secuencial de presentación de las condiciones que constituyeron las series estimulares A, B, C y D (SEA, SEB, SEC, SED) fue el siguiente: SEA, (1) cinco minutos de adaptación a la cámara experimental durante los cuales se presentaban cinco destellos de luz blanca con intervalos de un minuto, (2) presentación de los cuatro ENs con una duración de tres minutos cada uno, (3) 15 segundos de penumbra, (4) presentación del CE, (5) 25 segundos de penumbra; SEB, el orden secuencial de las condiciones que constituyeron esta serie fue el mismo que el utilizado en SEA. La única diferencia es que el EN4 se sustituyó por el EC4; SEC, el orden secuencial de las condiciones que constituyeron esta serie fue el mismo que el utilizado en SEA, con la única diferencia que los cuatro ENs fueron sustituidos por los cuatro ECs; SED, esta serie estimular coincidía con la SEC, diferenciándose sólo en que se suprimió el CE anterior a los últimos 25 segundos de penumbra, esto es, después de la presentación del EC4 el sujeto se veía expuesto a 40 segundos de penumbra.

### *Variables dependientes*

#### TASA CARDÍACA (TC)

La obtención de esta respuesta se realizó analizando pletismográficamente el pulso mediante detección fotoeléctrica indirecta de los cambios de volumen sanguíneo a nivel dactilar. El intervalo entre latidos se transformó en TC (latidos por minuto) expresada en tiempo real latido a latido utilizando un cardiotacómetro. La actividad fásica se midió analizando los

cambios cardíacos, segundo a segundo, posteriores a la administración del choque eléctrico posterior a los diferentes estímulos que componían las series estimulares A, B y C descritas en el apartado anterior. El índice de cambio de actividad cardíaca se obtuvo restando, al valor promedio de TC en los 20 segundos posteriores a la administración del choque eléctrico en cada serie estimular, el valor promedio de TC en los 10 segundos anteriores a la presentación del primer estímulo de cada serie.

#### AUTOPERCEPCIÓN DE SÍNTOMAS DE ABSTINENCIA (ASA)

Se utilizó como indicador de abstinencia autopercebida de forma subjetiva. Se midió la intensidad autopercebida de algunos síntomas físico-corporales miméticos a los que aparecen en el síndrome de retiro orgánico de la heroína. Esto es, los sujetos tenían que evaluar la intensidad de ciertos signos y síntomas surgidos cuando eran expuestos a los estímulos que constituían las series estimulares A, B, C y D. Para la evaluación de estos signos y síntomas se utilizó un cuestionario compuesto por las siguientes preguntas: (1) ¿sientes la boca salivosa?, (2) ¿sientes la nariz con mucosidad?, (3) ¿notas los ojos llorosos?, (4) ¿tienes ganas de bostezar?, (5) ¿sientes molestias en los riñones?, (6) ¿sientes encogido el estómago? (7) ¿sientes escalofríos?, (8) ¿tienes temblores?, (9) ¿te late rápido el corazón?, (10) ¿tienes los músculos agarrotados?, (11) ¿te duelen los músculos?, (12) ¿te duelen los huesos?, (13) ¿te duelen las articulaciones?, (14) ¿sientes molestias en la barriga?, (15) ¿sientes náuseas?, (16) ¿tienes sensación de diarrea?, (17) ¿te sientes sudoroso?, (18) ¿tienes la piel de gallina?, (19) ¿notas alterada la respiración?

Los sujetos tenían que puntuar de 0 a 10 en cada pregunta sabiendo que cero signi-

fica "nada en absoluto" y diez "muchísimo". Cada sujeto contestó a las preguntas del cuestionario antes y después de la presentación de las distintas series estimulares. La puntuación representativa de cada sujeto en cada momento de evaluación se obtuvo calculando la media aritmética de las puntuaciones asignadas a cada una de las 19 preguntas planteadas.

### *Aparatos*

Las diferentes imágenes estimulares (ENs, ECs y destellos de luz blanca) se presentaron utilizando un proyector Kodak Carousel modelo 650HK en el que se acopló una bandeja Kodak S-AV1000. Los estímulos se proyectaron en una pantalla de visualización con una superficie de 100 por 70 cm., situada frente al sujeto a una distancia de dos metros.

Los choques eléctricos (estímulos nociceptivos) se administraron mediante un brazalete bipolar colocado en la parte interior del brazo derecho del sujeto. Estos eran producidos por el generador de choques eléctricos Shocker LE 110 de la marca Letica.

El registro de la variable fisiológica se llevó a cabo mediante un polígrafo Leti-Graph 2000, de la marca Letica. En este polígrafo se acopló un amplificador para registro de actividad cardíaca (amplificador cardiotaquímetro CAR 300 de Letica). La recogida de la señal biológico-física de pulso se realizó con el transductor fotoeléctrico TRU 300 de Letica, colocado en la primera falange del dedo medio de la mano derecha. La velocidad de avance del papel fue de 2mm/seg.

La presentación y duración de los estímulos así como el registro de las respuestas se controlaron de forma computarizada. Esto es, el marcador de eventos del polígrafo, el proyector de diapositivas y el administrador de choques eléctricos se

controlaron con una tarjeta OUTPUT DIG 720, de Med Associates INC, a través de una interconexión electrónica de relé. La tarjeta estaba conectada a un computador Amstrad PC 1512 DD en el que se cargaron los programas de control de ésta. Estos programas se realizaron en lenguaje Turbo Basic.

Durante toda la sesión experimental los sujetos llevaban puestos unos auriculares, modelo RE - 223 de la marca Ross, a través de los cuales escuchaban un ruido de fondo con una intensidad de 20 dB producido por la unidad central del ordenador.

### *Procedimiento*

Antes de cada sesión experimental los sujetos desintoxicados a la heroína se sometían a una analítica para la detección cualitativa de opiáceos en orina. El KIT de reactivos que se utilizó fue el ONTRAK de Roche Diagnostic Systems. Este sistema de análisis fue elegido por su gran versatilidad y fiabilidad (100% de eficacia para detección de sustancias opiáceas). Este sistema presenta una alta correlación de resultados con métodos de cromatografía de gases y espectrometría de masas. La sesión experimental para cada uno de los sujetos que participaron en este estudio se desarrolló en horas de mañana.

El orden de presentación de las cuatro series estimulares utilizadas en este estudio (SEA, SEB, SEC, SED) se sometió a contrabalanceo incompleto, resultando de esta operación ocho secuencias, formada cada una de ellas por las mismas series estimulares anteriores pero ordenadas de forma diferente.

### *Diseño*

El diseño fue de dos grupos independientes (GC y GE) con múltiples replica-

ciones a través de los sujetos que componían cada grupo, teniendo en cuenta el sexo (hombres y mujeres). En todos los sujetos se registró la respuesta de TC ante el CE en SEA, SEB y SEC, disponiendo así de un valor de la variable fisiológica por sujeto y serie. A su vez, la respuesta de ASA se evaluó antes y después de SEA, SEB, SEC y SED.

### Análisis estadístico

En un primer momento, aplicando un AVAR 2x2 (x3) se analizaron los valores de TC obtenidos por el GC y GE, teniendo en cuenta los dos niveles del factor Sexo, ante el CE en las series estimuladoras A, B y C. Y en un segundo momento, aplicando un AVAR 2x2 (x4x2) se analizaron los valores de ASA obtenidos por el GC y GE, teniendo en cuenta el factor Sexo, antes y después de la presentación de las series estimuladoras A, B, C y D.

En este estudio se trabajó con un nivel de significación para una  $p < 0,05$  en los factores que se manipularon entre grupo y para una  $p < 0,01$  en los que se manipularon intrasujeto, así como para las interacciones entre los factores que se manipularon intrasujetos y entre grupos. Para ajustar los grados de libertad en los factores de medidas repetidas se aplicó la corrección  $\epsilon$  Greenhouse-Geisser. No obstante, los resultados se presentaron con los grados de libertad originales y los valores de probabilidad corregidos.

### Resultados

Tras realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos en este estudio se observó que, en las variables medidas, no existía diferencias significativas entre hombres y mujeres en las respuestas evaluadas bajo control de las condiciones es-

timulares que se manipularon. Esto es, no se apreció efecto alguno del factor Sexo, ni de la interacción de éste con los otros factores.

### Respuesta cardíaca al choque eléctrico (TC)

Los resultados de AVAR 2x2 (x3) mostraron efectos significativos de los factores Grupo ( $F(1,32) = 41,89, p < 0,05$ ), Serie Estimular ( $F(2,64) = 52,12, p < 0,01$ ) y de la interacción Grupo x Serie Estimular ( $F(2,64) = 76,01, p < 0,01$ ). No se encontraron efectos significativos del CE, a través de las series estimuladoras A, B y C en los sujetos del GC, pero sí en los sujetos del GE ( $F(2,34) = 63,70, p < 0,01$ ). En los sujetos del GE se encontraron diferencias significativas, al comparar los efectos del CE en SEA, frente a los efectos de éste en SEB ( $F(1,17) = 37,02, p < 0,01$ ) y al comparar los efectos de aquel en SEB frente a SEC ( $F(1,17) = 34,70, p < 0,01$ ). Así mismo, se encontraron diferencias significativas al comparar los sujetos del GC con los del GE, ante el CE en SEB ( $F(1,34) = 20,91, p < 0,05$ ) y en SEC ( $F(1,34) = 68,50, p < 0,05$ ), no siendo así ante el CE en SEA (ver Figura 1).

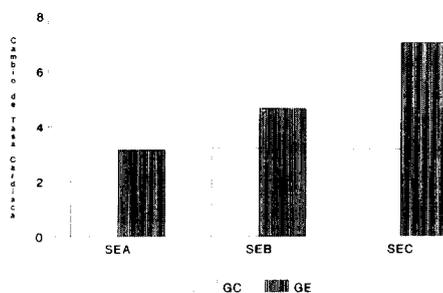


Figura 1. Efecto del choque eléctrico presentado después de los ENs y/o en cada una de las series estimuladoras A, B y C (SEA, SEB, SEC) sobre la magnitud de cambio de la respuesta de tasa cardíaca (latidos por minuto) en los sujetos adictos (GE) y no adictos (GC)

### Respuesta subjetiva de abstinencia (ASA)

Los resultados de AVAR 2x2 (x4x2) mostraron efectos significativos de los factores Grupo ( $F(1,32) = 281,36, p < 0,05$ ), Serie Estimular ( $F(3,96) = 175,19, p < 0,01$ ) y Momento de Evaluación ( $F(1,32) = 294,36, p < 0,01$ ). También se encontró significatividad de la interacción Grupo x Serie Estimular x Momento de Evaluación ( $F(3,96) = 151,61, p < 0,01$ ). Se encontraron diferencias significativas al comparar, en los sujetos del GE, los valores de ASA obtenidos antes de la SEB con los obtenidos después de ésta ( $F(1,17) = 115,57, p < 0,01$ ). Lo mismo ocurrió en la SEC ( $F(1,17) = 377,85, p < 0,01$ ), y en la SED ( $F(1,17) = 355,64, p < 0,01$ ), no siendo así en SEA, ni para los sujetos del GC a través de las series estímulares descritas. Así mismo, se encontraron diferencias significativas al comparar los sujetos del GC con los del GE después de SEB ( $F(1,34) = 78,49, p < 0,05$ ), después de SEC ( $F(1,34) = 429,77, p < 0,05$ ) y después de SED ( $F(1,34) = 457,15, p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias significativas en los valores de ASA obtenidos, por los sujetos del GC y GE, antes de las series estímulares A, B, C, y D, ni en los obtenidos, por los sujetos del GC después de las mismas. No obstante, si se encontró diferencias significativas en los sujetos del GE después de las series estímulares descritas ( $F(3,51) = 316,64, p < 0,01$ ). Esto es, en los sujetos del GE se encontraron diferencias significativas al comparar, los valores de ASA obtenidos después de SEA con los obtenidos después de SEB ( $F(1,17) = 127,93, p < 0,01$ ), los obtenidos después de SEB con los obtenidos después de SEC ( $F(1,17) = 314,56, p < 0,01$ ) y los obtenidos después de SEC con los obtenidos después de SED ( $F(1,17) = 116,72, p < 0,01$ ) (ver Figura 2).

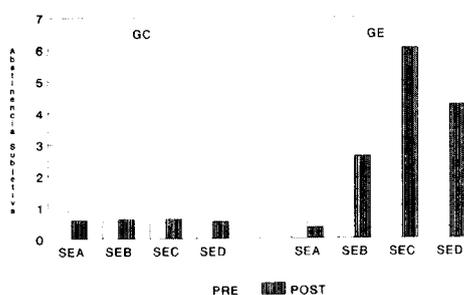


Figura 2. Respuesta subjetiva de abstinencia (0-10) antes (PRE) y después (POST) de la presentación de las series estímulares A, B, C y D (SEA, SEB, SEC, SED) en los sujetos adictos (GE) y no adictos (GC).

### Discusión

Se observó que, cuando a los sujetos adictos desintoxicados se les administraba un choque eléctrico (CE), como estímulo nociceptivo, posterior a la presentación de los ECs, emitían respuestas de TC de magnitud significativamente superior a la observada ante el mismo CE contingente a la presentación de ENs, y a la observada también en los sujetos no adictos ante el CE contingente a los ECs. Quizás, estos resultados muestren que ciertas RCs hiperalgésicas, opuestas a las respuestas incondicionadas analgésicas que evoca la heroína, podrían formar parte del repertorio conductual de sujetos adictos a los opiáceos aún después de haber sido desintoxicados a estas sustancias. Es decir, estos sujetos bajo control de ciertos ECs podrían sufrir una disminución condicionada de los niveles de opiáceos endógenos y, por tanto, ser más sensibles a la estimulación nociceptiva. Estos resultados podrían servir para corroborar en humanos los resultados obtenidos con animales por algunos investigadores que trabajan en la detección de RCs hiperalgésicas, evocadas por estímulos ambientales asociados a estados orgánicos consecuencia de la retirada brusca

de morfina (entre otros, Falls y Kelsey, 1989; Krank, 1987; Krank, Hinson y Siegel, 1981; MacRae y Siegel, 1987; Ross, 1985; Sherman, Strub y Lewis, 1984).

Respecto a la respuesta subjetiva de ASA se observó que los sujetos adictos desintoxicados mostraban ante el choque eléctrico posterior a los ECs valores significativamente más altos que los que mostraban ante el CE posterior a los ENs, y que los que mostraban los sujetos no adictos ante el CE posterior a los mismos ECs. Según estos resultados, podría ser que los ECs, al evocar ciertas RCs de desequilibrio fisiológico (RCs compensatorias de los efectos de la heroína), estuvieran favoreciendo el desarrollo de estímulos interoceptivos y que, al ser éstos autopercebidos por el sujeto, fueran interpretados como signos y síntomas de abstinencia capaces de elicitar a su vez respuestas de deseo por la heroína. Es decir, estos signos y síntomas de abstinencia podrían adquirir la funcionalidad de estímulos discriminativos y probabilizar, al menos en parte, la emisión de respuestas privadas de deseo por la heroína, y quizás, también, de respuestas explícitas de búsqueda, administración y, por tanto, de recaída en el abuso de la droga bajo control de un mecanismo de reforzamiento negativo. Es decir, el sujeto desintoxicado desearía la heroína y emitirá conducta de administración de ésta, en parte, para evitar el malestar orgánico autopercebido. No obstante, sería un planteamiento muy simplista pensar que un adicto desintoxicado desea la heroína y recae en su uso, sólo por subyacer a nivel conductual un mecanismo de reforzamiento negativo, cuando se sabe que en todo proceso comportamental adictivo median, además, mecanismos de reforzamiento positivo mantenidos por el efecto de gratificación de la droga.

Por otra parte, se observó que los sujetos adictos desintoxicados a la heroína emitieron, ante el CE contingente a la pre-

sentación de la secuencia de ECs, respuestas de ASA con valores significativamente más altos que los que mostraban, ante la misma secuencia de ECs, cuando no se administraba el CE. Ante estos resultados, quizás se podría pensar que este efecto es la resultante de la acción conjunta de los ECs y del estímulo nociceptivo en un organismo en desequilibrio. Esto es, la secuencia de ECs podría favorecer la depleción condicionada del sistema de opiáceos endógenos del sujeto (Arnold, Robinson, Spear y Snotherman, 1993; Illich, Salinas y Grau, 1991; Krank, 1987; Maier, 1989; Matzel y Miller, 1989; Ross, 1985) y, por tanto, ser éste más sensible a la estimulación nociceptiva contingente, lo que a su vez facilitaría un estado de activación generalizada a nivel fisiológico con sintomatología similar a la que surge en el síndrome de retiro de la heroína y que, al ser autopercebida por el sujeto, podría desencadenar respuestas elevadas de deseo por la heroína. La viabilidad de este planteamiento quizás se pueda sostener por el hecho de haber observado que los sujetos adictos desintoxicados emitían, ante el choque eléctrico posterior a la secuencia de ENs, respuestas de ASA con valores similares a los que se observaron en los sujetos no adictos.

O sea, en este estudio se observó lo que se podría denominar, según el modelo de "la especificidad ambiental de la tolerancia y/o síndrome de abstinencia condicionado", RCs compensatorias de algunos efectos analgésicos y subjetivos de la heroína.

Algunos resultados novedosos obtenidos en este estudio, que podrían suponer nuevas evidencias a favor del modelo de la especificidad ambiental de la abstinencia en humanos fueron: (1) la detección de RCs hiperalgésicas compensatorias de los efectos analgésicos de la heroína bajo control de estimulación nociceptiva posterior

a los ECs del opiáceo; (2) la detección de respuestas autopercebidas de síntomas de abstinencia miméticos con los signos y síntomas que ocasiona la retirada brusca de heroína ante los ECs utilizados; (3) la detección de un mayor poder evocador de RC compensatorias de secuencias compuestas de varios ECs complejos que de un único EC complejo; y (4) la detección de la no necesidad por parte del adicto de expectativas de disponibilidad de droga para que surjan RCs de abstinencia.

### Estudio 2

Con este estudio se perseguían dos objetivos. El primero era detectar, en adictos desintoxicados a la heroína y ante estímulos de su contexto de administración, respuestas opuestas a los efectos analgésicos y subjetivos que induce este opiáceo. La consecución de este primer objetivo serviría para ratificar con un método diferente los resultados obtenidos en el Estudio 1. El segundo objetivo fue demostrar que las respuestas opuestas a los efectos de la heroína podrían estar bajo control de ECs complejos, y que un componente estimular de éstos podría ser el momento del día en el que se presentan. O sea, demostrar que en la aparición de RCs opuestas a los efectos de la heroína podrían mediar mecanismos de condicionamiento temporal. Para ello, se analizó la magnitud de cambio de las respuestas de tasa cardíaca (TC) y de autopercepción de síntomas de abstinencia (ASA), ante un choque eléctrico (CE) posterior a una película con ENs (PEN) y a una película con ECs de la heroína (PEC) en horas de mañana y tarde.

### Método

#### *Sujetos*

Se trabajó con dos grupos de personas compuesto cada uno de ellos por 16 hom-

bres. El primer grupo (GC) estaba formado por personas no adictas con edades entre 18 y 27 años (media de edad de 22,8 y desviación típica de 2,52). Nueve de los sujetos eran estudiantes de Psicología y siete eran profesionales con diferentes desempeños. El segundo grupo (GE) lo formaban adictos desintoxicados a la heroína con edades entre 19 y 28 años (media de edad de 23,8 años y desviación típica de 2,20). Todas las personas del GE habían tenido experiencia directa con la heroína por administración intravenosa al menos durante 40 meses, habiendo pasado todas ellas por estados de abstinencia orgánica. Los adictos llevaban al menos un mes desintoxicados a la heroína y se encontraban en tratamiento ambulatorio sin fármacos en el Centro Provincial de Drogodependencias de Granada

#### *Material estimular*

Se utilizaron dos películas de vídeo con una duración de 30 minutos cada una. La película denominada PEC era una grabación del ambiente de los adictos y contenía, además de un buen argumento en torno al "mundo" de la heroína, todos aquellos elementos estimulares (supuestos ECs) propios del ambiente real de los heroínómanos. La película denominada como PEN presentaba como contenido elementos estimulares relacionados con paisajes y aves (supuestos ENs). Otro estímulo fue un CE de 4 mA de intensidad y 2 seg. de duración.

El orden de presentación de las dos películas fue balanceado, al igual que el momento de registro de las variables analizadas (mañana y tarde).

Las condiciones en las que se presentaron las películas y el CE fueron las siguientes: (1) cinco minutos de adaptación a la sala de registro; (2) 30 minutos de exposición a PEN o PEC y administración de

CE dos minutos antes de finalizar la proyección; (3) 60 minutos de descanso fuera de la sala de registro; (4) cinco minutos de adaptación en la sala de registro; y (5) 30 minutos de exposición a PEC o PEN y administración de CE dos minutos antes de la finalización de la proyección.

#### *Variables dependientes*

El registro de TC y ASA se realizó en horas de mañana (de 9 a 14 horas) y de tarde (de 17 a 21 horas). Esto es, cada sujeto pasó individualmente por dos sesiones (mañana y tarde o tarde y mañana) en días diferentes. Antes de cada sesión a los sujetos adictos se les realizó la analítica para la detección de opiáceos en orina mediante el Kit de reactivos Ontrak.

#### TASA CARDÍACA (TC)

El registro de esta respuesta fisiológica se realizó lo mismo que en el Estudio I. El índice de cambio de la actividad cardíaca se obtuvo restando, al valor promedio de TC en los 20 seg. posteriores a la administración del CE en cada película, el valor promedio de TC en los 10 seg. anteriores al inicio de cada película.

#### AUTOPERCEPCIÓN DE SÍNTOMAS DE ABSTINENCIA (ASA)

Para el registro de esta variable subjetiva se utilizó el mismo cuestionario que en el Estudio I y de la misma forma. Cada sujeto respondía a las preguntas del cuestionario antes de PEN y PEC, y después del CE en PEN y PEC. El índice de cambio en ASA se obtuvo restando al valor conseguido después del CE posterior a cada película, el valor obtenido antes de los cinco minutos de adaptación previos a cada una de éstas.

#### *Aparatos*

Se utilizaron los mismos instrumentos que en el Estudio I exceptuando el proyector de diapositivas. Este se sustituyó por un magnetoscopio acoplado a un televisor para el visionado de las películas. La banda sonora de éstas se presentó mediante los mismos auriculares utilizados en el estudio anterior.

#### *Diseño y análisis estadístico*

El diseño fue de dos grupos independientes (GC y GE) con repeticiones intra-sujeto, de forma que a los sujetos de ambos grupos se les presentó PEN y PEC, así como el CE posterior a cada una de ellas en horas de mañana y tarde. Para el análisis de los datos de TC y ASA se aplicó un AVAR 2 (2x2), estableciéndose un nivel de significación de 0,05 para el factor entre grupos y de 0,01 para los factores manipulados intrasujetos así como para las interacciones entre ellos.

#### Resultados

##### *TC*

Los resultados de AVAR 2 (2x2) mostraron efectos significativos de los factores Grupo ( $F(1,30) = 137,58, p < 0,05$ ), Momento de Registro ( $F(1,30) = 45,47, p < 0,01$ ), Tipo de Película ( $F(1,30) = 125,67, p < 0,01$ ) y de la interacción entre ellos ( $F(1,30) = 7,63, p = 0,0097$ ). En los sujetos adictos, el efecto del CE posterior a PEC sobre la magnitud de cambio de la TC era significativamente superior al efecto ocasionado por el CE posterior a PEN en horas de mañana ( $F(1,15) = 75,89, p < 0,01$ ) y en horas de tarde ( $F(1,15) = 176,33, p < 0,01$ ). También se observó en estos mismos sujetos que el efecto del CE posterior a PEN era mayor en horas de tarde que en horas de mañana ( $F(1,15) = 94,67, p < 0,01$ ),

ocurriendo lo mismo con el CE posterior a PEC ( $F(1,15) = 35,80, p < 0,01$ ). En los sujetos no adictos no hubo diferencias significativas del efecto del CE posterior a PEN al compararlo con el efecto de éste después de PEC, y esto tanto en horas de mañana como de tarde. Un dato de especial interés fue que el efecto del CE posterior a PEN en horas de tarde, ocasionó una magnitud de cambio acelerativo de la TC mayor en los sujetos adictos que en los no adictos ( $F(1,30) = 78,71, p < 0,05$ ), no siendo así en horas de mañana. Así mismo, tras el CE posterior a PEC se observaron cambios de TC mayores en los sujetos adictos que en los no adictos en horas de mañana ( $F(1,30) = 68,58, p < 0,05$ ) y en horas de tarde ( $F(1,30) = 222,67, p < 0,05$ ) (ver Figura 3).

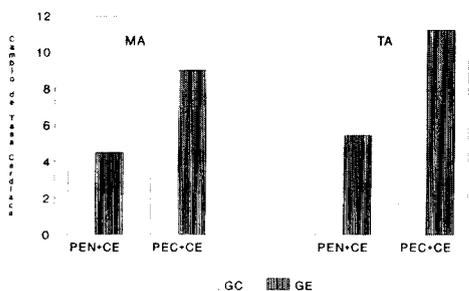


Figura 3. Efecto del choque eléctrico (CE) presentado después de las películas con ENs y ECs (PEN y PEC) sobre la magnitud de cambio de la respuesta de tasa cardiaca (latidos por minuto) en los sujetos adictos (GE) y no adictos (GC) en horas de mañana (MA) y tarde (TA).

### ASA

Los resultados de AVAR 2 (2x2) mostraron efectos significativos de los factores Grupo ( $F(1,30) = 124,16, p < 0,05$ ), Momento de Registro ( $F(1,30) = 216,92, p < 0,01$ ), Tipo de Película ( $F(1,30) = 734,64, p < 0,01$ ) y de la interacción entre

ellos ( $F(1,30) = 12,79, p = 0,0012$ ). En los sujetos adictos, el efecto del CE posterior a PEC sobre la magnitud de cambio de ASA era significativamente superior al efecto ocasionado por el CE posterior a PEN en horas de mañana ( $F(1,15) = 892,38, p < 0,01$ ) y en horas de tarde ( $F(1,15) = 608,27, p < 0,01$ ). También se observó en estos mismos sujetos que el efecto del CE posterior a PEN era mayor en horas de tarde que en horas de mañana ( $F(1,15) = 415,53, p < 0,01$ ); igual ocurrió con el CE posterior a PEC ( $F(1,15) = 70,71, p < 0,01$ ). En los sujetos no adictos no hubo diferencias significativas del efecto del CE posterior a PEN al compararlo con el efecto de éste después de PEC, y esto tanto en horas de mañana como de tarde. El efecto del CE posterior a PEN en horas de tarde, ocasionó un aumento de cambio de ASA mayor en los sujetos adictos que en los no adictos ( $F(1,30) = 84,92, p < 0,05$ ), no siendo así por la mañana. Así mismo, se observó una magnitud de cambio mayor de ASA tras el CE posterior a PEC en los sujetos adictos al compararlos con los no adictos en horas de mañana ( $F(1,30) = 376,44, p < 0,05$ ) y en horas de tarde ( $F(1,30) = 808,33, p < 0,05$ ) (ver Figura 4).

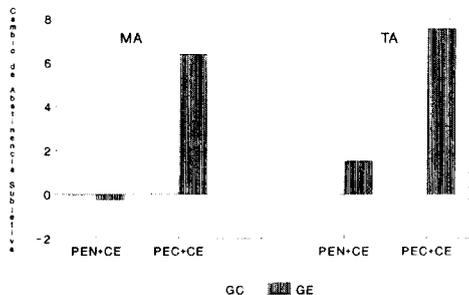


Figura 4. Efecto del choque eléctrico (CE) presentado después de las películas con ENs y ECs (PEN y PEC) sobre la magnitud de cambio de la respuesta de abstinencia subjetiva (0-10) en los sujetos adictos (GE) y no adictos (GC) en horas de mañana (MA) y tarde (TA).

### Discusión

En resumen, los resultados de este estudio indicaron que los adictos desintoxicados a la heroína mostraban ante el CE posterior a PEC incrementos en la magnitud de cambio de TC y ASA mayores que ante el mismo CE presentado después de PEC a sujetos no adictos o presentado después de PEN. Además, se observó que estos incrementos eran mayores por la tarde que por la mañana.

Según los resultados obtenidos, se tuvo la impresión de haber conseguido detectar, al igual que se consiguió en el Estudio 1, RCs opuestas a los efectos analgésicos y subjetivos de la heroína ante ECs pertenecientes al contexto de administración de ésta. Así mismo, parece que tales RCs compensatorias podrían estar bajo control de ECs contextuales complejos, siendo un componente estimular de éstos y que podría aumentar la eficacia evocadora de aquellas, el momento del día en el que tales ECs se presentan. Es más, también se podría pensar que este componente estimular de características temporales (momento del día) por sí mismo podría evocar

RCs compensatorias de los efectos de la heroína. Como apoyo a este planteamiento podría servir el hecho de haber observado que los sujetos adictos mostraron ante el CE posterior a PEN en horas de tarde, incrementos en la magnitud de cambio de TC y ASA mayores que los que mostraron ante el mismo CE posterior a PEN en horas de mañana, o los que mostraron los sujetos no adictos en horas de tarde. Por tanto, quizás ciertas RCs opuestas a los efectos de la heroína estén bajo control, a la vez que de otros elementos estimulares del contexto de los adictos de elementos estimulares de tipo temporal. O sea, podría ser que en el desarrollo y mantenimiento del denominado síndrome de abstinencia condicionado medien mecanismos de condicionamiento temporal.

### Agradecimientos

Quisiéramos agradecer su colaboración a las personas que han participado como sujetos en este estudio y, muy especialmente, a aquellas que nos han guiado en nuestro torpe deambular por los tortuosos ambientes del mundo de la heroína.

### Referencias

- Arnold, H.M., Robinson, S.R., Spear, N.E. y Smotherman, W.P. (1993). Conditioned opioid activity in the rat fetus. *Behavioral Neuroscience*, 107, 963-969.
- Baker, T.B. y Tiffany, S.T. (1985). Morphine tolerance as habituation. *Psychological Review*, 92, 78-108.
- Childress, A.R., Hole, A.V., Ehrman, R.N., Robbins, S.J., McLelland, A.T. y O'Brien, C.P. (1993). Reactividad ante estímulos en la dependencia de la cocaína y los opiáceos: Visión general de las estrategias para afrontar los deseos irresistibles de droga y la excitación condicionada. En M.C. Brugué y M. Gossop (comps.), *Tratamientos psicológicos en drogodependencias. Recaída y prevención de recaída* (pp. 191-221). Sitges, España: Ediciones en Neurociencias.
- Childress, A.R., McLelland, A.T., Natale, M. y O'Brien, C.P. (1987). Mood states can elicit conditioned withdrawal and craving in opiate abuse patients. *NIDA: Research Monograph Series*, 76, 137-144.

- Eikelboom, R. y Stewart, J. (1982). Conditioning of drug-induced physiological responses. *Psychological Review*, 89, 507-528.
- Falls, W.A. y Kelsey, J.E. (1989). Procedures that produce context-specific tolerance to morphine in rats also produce context-specific withdrawal. *Behavioral Neuroscience*, 103, 842-849.
- Goudie, A.J. y Griffiths, J.W. (1986). Behavioral factors in drug tolerance. *Trends in Pharmacological Science*, 7, 192-196.
- Hinson, R.E. y Siegel, S. (1983). Anticipatory hyperexcitability and tolerance to the narcotizing effect of morphine in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 97, 759-767.
- Illich, P.A., Salinas, J.A. y Grau, J.W. (1991). Conditioned changes in pain reactivity: II. In search of the elusive phenomenon of conditioned hyperalgesia. *Behavioral Neuroscience*, 105, 478-481.
- Krank, M.D. (1987). Conditioned hyperalgesia depends on the pain sensitivity measure. *Behavioral Neuroscience*, 101, 854-857.
- Krank, M.D., Hinson, R.E. y Siegel, S. (1981). Conditional hyperalgesia is elicited by environmental signals of morphine. *Behavioral and Neural Biology*, 32, 148-157.
- MacRae, J.R. y Siegel, S. (1987). Extinction of tolerance to the analgesic effect of morphine: Intracerebroventricular administration and effects of stress. *Behavioral Neuroscience*, 101, 790-796.
- Maier, S.F. (1989). Determinants of the nature of environmentally induced hypoalgesia. *Behavioral Neuroscience*, 103, 131-143.
- Matzel, L.D. y Miller, R.R. (1989). Development of shock-induced analgesia: A search for hyperalgesia. *Behavioral Neuroscience*, 103, 850-856.
- Paleta, M.S. y Wagner, A.R. (1986). Development of context-specific tolerance to morphine: Support for a dual-process interpretation. *Behavioral Neuroscience*, 100, 611-623.
- Phillips, G.T., Goosop, M. y Bradley, B. (1986). The influence of psychological factors on the opiate withdrawal syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 149, 235-238.
- Rochford, J. y Stewart, J. (1987). Morphine attenuation of conditioned autoanalgesia: Situation-specific tolerance to morphine analgesia. *Behavioral Neuroscience*, 101, 690-700.
- Ross, R.T. (1985). Blocking and unblocking of conditioned analgesia. *Learning and Motivation*, 16, 173-189.
- Schwarz-Stevens, K.S. y Cunningham, C.L. (1993). Pavlovian conditioning of heart rate and body temperature with morphine. Effects of CS duration. *Behavioral Neuroscience*, 107, 1039-1048.
- Sherman, J.E., Strub, H. y Lewis, J.W. (1984). Morphine analgesia: Enhancement by shock-associated cues. *Behavioral Neuroscience*, 98, 293-309.
- Siegel, S. (1988). State dependent learning and morphine tolerance. *Behavioral Neuroscience*, 102, 228-232.
- Ternes, J.W. y O'Brien, C.P. (1990). The opioids: Abuse liability and treatments for dependence. *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 9, 27-45.
- Thompson, T. y Ostlund, W. (1965). Susceptibility to readdiction as a function of the addiction and withdrawal environments. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 60, 388-392.
- Tiffany, S.T., Maude-Griffin, P.M. y Drobos, D.J. (1991). Effect of interdose interval on the development of associative tolerance to morphine in the rat: A dose-response analysis. *Behavioral Neuroscience*, 105, 49-61.
- Trujillo, H.M. (1994). Tolerancia a las drogas y condicionamiento clásico. *Psicología Conductual*, 2, 43-69.
- Trujillo, H.M. y De la Fuente E.I. (1994, march). *Methods of analysis for conditioned withdrawal to heroin effects*. Paper presented at First International Congress on Social Policy and Quality of Life. The European Union and Social Welfare, Granada, Spain.
- Wikler, A. (1948). Recent progress in research on the neurophysiological basis of morphine addiction. *American Journal of Psychiatry*, 105, 328-338.
- Wikler, A. (1973a). Dynamics of drug dependence. *Archives of General Psychiatry*, 28, 611-616.
- Wikler, A. (1973b). Conditioning of successive adaptive responses to the initial effects of drug. *Conditional Reflex*, 8, 193-210.

Aceptado el 27 de abril de 1995