

Ritual de administración y respuestas condicionadas miméticas de los efectos analgésicos y subjetivos de la heroína

Humberto M. Trujillo
Emilia I. de la Fuente
Universidad de Granada

El objetivo de este estudio fue facilitar en 18 personas desintoxicadas a la heroína (9 hombres y 9 mujeres) la emisión de respuestas condicionadas miméticas (sensibilización condicionada) de los efectos analgésicos y subjetivos de esta droga. Se manipularon tres series estímulares distintas: SEA, administración de un choque eléctrico (CE) de 4 mA de intensidad y 2 seg. de duración; SEB, administración del mismo CE con posterioridad a un pinchazo administrado por el investigador; SEC, administración del mismo CE con posterioridad a la realización del ritual de «bombeo» sin droga por los sujetos. Las respuestas evaluadas fueron tasa cardíaca (TC), actividad electrodérmica (AE), deseo por la heroína (DH) y autopercepción de síntomas de abstinencia (ASA). Los resultados indicaron que estas personas respondieron en SEC con incrementos menores en las respuestas de TC y AE en comparación con SEB y SEA, siendo también menores los incrementos de respuesta en SEB en comparación con SEA ($p < 0.01$). En las variables DH y ASA se observó que estas personas mostraban en SEC incrementos de respuesta mayores que en SEA pero inferiores a las que mostraban en SEB ($p < 0.01$). Los resultados se discuten en el contexto del modelo de la especificidad ambiental de las respuestas anticipatorias de los efectos de la heroína.

Palabras-clave: Heroína, condicionamiento clásico, respuestas condicionadas miméticas, choque eléctrico, analgesia, respuestas fisiológicas y subjetivas

The purpose was to facilitate the emission of mimetic CRs to the analgesic and subjective effects of heroin in 18 detoxified heroin addicts (9 men, 9 women). Three different stimulus series were manipulated: SSA, administration of electric shock (ES), 4 mA in intensity and 2 seconds in duration; SSB, administration of the same ES after a needle prick given by the researcher; SSC, administration of the same ES after the performance of

the pump ritual without intake of the drug by the subjects. The responses measured were heart rate (HR), electrodermal activity (EA), desire for heroin (DH), and autoperception of abstinence symptoms (SAA). The results indicated that these subjects showed smaller increments in HR and EA during SSC than during SSA and SSB. Likewise, increments in responses were smaller in SSB than in SSA ($p < 0.01$). Regarding DH and SAA, it was seen that response increments were greater in SSC than in SSA but lower than in SSB ($p < 0.01$). The results are discussed in the context of the environmental specificity model of anticipatory responses to the effects of heroin.

Key-words: Heroin, Classical Conditioning, Mimetic Conditioned Responses, Electric Shock, Analgesia, Subjective and Physiological Responses

En líneas generales, las teorías conductuales referentes a la dirección de las respuestas evocadas por estímulos asociados a los efectos de los opiáceos, defienden fundamentalmente dos hipótesis globales respecto a los efectos de estos estímulos en los sistemas de respuesta de organismos desintoxicados biológicamente a estas drogas. Una primera hipótesis defiende que «ciertos estímulos asociados a los efectos de retirada y/o a las respuestas biológicas de regulación homeostática de la acción neuroquímica de los compuestos morfínicos podrían llegar a suscitar respuestas de tolerancia y/o abstinencia condicionada» (Childress *et al.*, 1993; Childress, McLelland y O'Brien, 1986; Childress, McLellan, Natale y O'Brien, 1987; Falls y Kelsey (1989); Grabowski y O'Brien, 1981; Hinson y Siegel, 1983; Schwart-Stevens y Cunningham, 1993; Trujillo, 1994, 1995; Wikler, 1948, 1973a,b y 1980). «Ocasionalmente ciertos estímulos pertenecientes al contexto habitual del adicto (ECs) podrían suscitar respuestas condicionadas (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 respuestas podrían ser percibidas como síntomas de abstinencia (abstinencia condicionada). Esto podría indicar que las RCs de tolerancia y las RCs de abstinencia son las dos manifestaciones de un mismo fenómeno, estando éstas, posiblemente, bajo control de los mismos mecanismos de condicionamiento» (Trujillo, 1995).

En una segunda hipótesis se pronostica tentativamente que estos ECs de la droga podrían provocar RCs miméticas de los efectos incondicionados que inducen los opiáceos (Hinson y Poulos, 1981; Lett, 1989; Levine, 1974; Trujillo, en prensa). Es decir, se hipotetiza que no todas las RCs anticipatorias suscitadas por ECs de la heroína son opuestas a los efectos de esta droga. Esto es, algunas de estas respuestas parecen mimetizar más que compensar tales efectos. Al igual que ocurre con las RCs de tolerancia y/o abstinencia, en la aparición de RCs miméticas de efecto incondicionado de la heroína podrían mediar también mecanismos de condicionamiento asociativo. En este caso, la asociación podría ocurrir entre estímulos ambientales presentes en el momento de la administración de la droga y los efectos directos a nivel incondicionado que ésta induce, por lo que la RC mimetizaría tales efectos y los potenciaría en caso de ser administrada bajo control del ambiente condicionado apropiado (sensibilización condicionada).

No obstante, hay pocos estudios realizados con humanos que aporten datos suficientemente consistentes con los dos esquemas hipotéticos planteados. Incluso en investigación animal, donde es posible controlar la historia de condicionamiento de los sujetos objeto de estudio, persiste la controversia acerca de la «verdadera» naturaleza (dirección) de la respuesta a los estímulos de la droga (de Wit y Stewart, 1981). Siendo esta controversia aún mayor en estudios clínicos debido a que el control para saber si la respuesta está condicionada en su origen es más difícil (Robbins y Ehrman, 1991). Resumiendo, todo hace pensar que las variables mediadoras en estos fenómenos y los mecanismos por los que se organizan éstas son, al menos en parte, desconocidas.

«Desde este planteamiento, cabe hacer alusión a todo un conjunto de respuestas condicionadas (RCs) susceptibles de ser provocadas por estímulos que, por su asociación con los efectos directos (efectos farmacológicos incondicionados) de los opiáceos, así como con los efectos de la retirada de éstos y/o los estados homeostáticos de regulación biológica subyacentes a su acción neuroquímica, podrían adquirir la capacidad de anticipar tales efectos de estas drogas» (Pavlov, 1927; Rochford y Stewart, 1987; Ross, 1985; Siegel, 1988; Ternes y O'Brien, 1990; Tiffany, Maude-Griffin y Drobos, 1991; Trujillo, 1995). Esto es, respuestas anticipatorias de sensibilización condicionada y tolerancia condicionada respectivamente, también denominadas RCs miméticas y compensatorias de los efectos incondicionados de los opiáceos (Childress, McLellan, Natale y O'Brien, 1987; Hinson y Siegel, 1982; Trujillo y De la Fuente, 1994).

En síntesis, respecto a la dirección de las RCs farmacológicas, se observa con frecuencia la aparición de RCs tanto compensatorias como miméticas de los efectos incondicionados de las drogas. No obstante, las condiciones que favorecen la aparición de cada una de estas dos formas de respuesta no están claras todavía. Además, con excesiva frecuencia la pregunta central en este ámbito de investigación se ha dirigido a cuestionar si las respuestas a los estímulos de la heroína son opuestas o parecidas a las que produce esta sustancia psicoactiva de forma incondicionada, en lugar de cuestionar bajo qué marco de condiciones existe una mayor probabilidad de que aparezcan unas u otras.

En un intento de dar solución a este problema, Eikelboom y Stewart (1982) sugirieron que existía una confusión importante respecto a la identificación de los EIs y las RIs farmacológicas. Según estos autores, la confusión tenía lugar porque en los efectos observados de las drogas, en contraste con los efectos observados de la mayoría de los estímulos aplicados periféricamente, no tiene por qué mediar el sistema nervioso central (SNC). Esto es, en un paradigma de condicionamiento pavloviano (no farmacológico) el EI es un evento con un lugar de acción aferente; o sea, el EI estimula receptores que inician actividad en el SNC siendo los efectos de esta actividad del SNC lo que constituye la RI. En tal situación de condicionamiento la RC normalmente mimetiza a la RI. Estos investigadores sugirieron que para las drogas cuyos efectos son mediados de forma similar a lo planteado, drogas con un lugar de acción aferente, la RC mimetizará a la RI. Por el contrario, muchos EI químicos tienen un lugar de acción eferente y, por tanto, el efecto observado de la droga puede ser el resultado de la estimulación farmacológica directa del sistema efector. En tales casos, se puede conside-

rar que el efecto de la droga es el EI (no la RI) y que éste evocará una respuesta en el SNC. Esta respuesta central al efecto de la droga es lo que constituye la RI. Hablando causalmente, la actividad cerebral provocada por el EI es la que se asocia con el EC. Esta actividad puede ser iniciada por estimulación aferente vía directa o estimulación vía eferente que, a su vez, podría poner en funcionamiento los mecanismos de retroalimentación para contrarrestar el efecto de la droga. En ambos casos, de acuerdo con Eikelboom y Stewart (1982), la RC mimetizará la RI. En el caso de condicionamiento farmacológico la RC será en la misma dirección que el efecto de la droga si ésta tiene un lugar de acción aferente y será opuesta al efecto de la droga si ésta tiene un lugar de acción eferente. No obstante, lo que no explican Eikelboom y Stewart es por qué en estudios con animales, ante los mismos ECs contextuales y habiendo mediado la misma droga en el proceso asociativo, unas veces surgen RCs compensatorias y otras RCs miméticas de los efectos de la droga en cuestión (Siegel, 1985), y, más específicamente, por qué ocurre lo mismo en humanos desintoxicados orgánicamente a la heroína (Trujillo, 1994; Trujillo, en prensa). En otras palabras, no parece que los mecanismos expuestos por Eikelboom y Stewart sirvan del todo como base explicativa de la dirección de las RCs anticipatorias del efecto de las drogas.

El objetivo de esta investigación fue facilitar, en personas adictas desintoxicadas, la emisión de RCs miméticas a los efectos analgésicos y subjetivos de la heroína. Para ello, se manipuló en vivo estímulos visuales y táctiles pertenecientes al ritual de inoculación de esta droga (acto de «bombeo»), supuestamente asociados a los efectos directos de ésta por el lugar que ocupaban en la cadena conductual adictiva. Además, se administró un CE (estímulo nociceptivo) posterior a tales estímulos con el fin de catalizar la evocación de RCs miméticas. Las variables medidas fueron tasa cardíaca (TC), actividad electrodérmica (AE), deseo por la heroína (DH) y autopercepción de síntomas de abstinencia (ASA).

La hipótesis operativizada a verificar empíricamente en este estudio fue la siguiente: si a sujetos desintoxicados a la heroína, pero dependientes de esta droga, se les presenta un CE (estímulo nociceptivo) posterior a la presentación de estímulos visuales y táctiles pertenecientes al ritual de administración, asociados en el pasado con los efectos incondicionados de este opiáceo entonces éstos emitirán respuestas de TC, AE, DH y ASA con una topografía similar a la que se observa en estas variables, cuando el sujeto se encuentra bajo el efecto farmacológico de esta droga. Esto es, un decremento en las respuestas de TC, AE, DH y ASA ante el CE posterior a estos estímulos, en comparación con los niveles de respuesta ante el CE sin ir precedidos de ellos.

Método

Sujetos

Se trabajó con 18 personas (nueve hombres y nueve mujeres) con edades entre 20 y 28 años (media de 25.3 años y desviación típica de 3.3 años). Todos

los sujetos habían consumido diariamente heroína durante un tiempo mínimo de 36 meses, siendo altamente dependientes a esta droga según los criterios diagnósticos del Comisionado para la Droga de la Junta de Andalucía. En el momento de su participación en este estudio se encontraban en deshabituación sin medicación, en el Centro Provincial de Drogodependencias de Granada. Ninguno de los sujetos había consumido heroína desde su desintoxicación, hecho este comprobado por analíticas periódicas. El tiempo de no consumo oscilaba, según sujetos, entre 45 y 75 días. La participación de todos ellos/as fue voluntaria, decisión ésta que tomaron tras proporcionarles información respecto a la investigación a realizar, dando, a su vez, su consentimiento por escrito. Ningún sujeto conocía los objetivos del estudio (ciego simple).

Material estimular

Se utilizaron tres estímulos diferentes: (1) un CE aplicado sobre la parte inferior del brazo derecho con una intensidad de cuatro miliamperios y una duración de dos segundos; (2) un pinchazo, de similares características al pinchazo normal de heroína, administrado por el investigador en una zona muy próxima al punto donde el sujeto se inyectaba en el pasado esta droga, utilizando una aguja hipodérmica desechable con características muy diferentes a las de uso habitual; y, (3) un estímulo complejo constituido por elementos estimulares de carácter visual y táctil pertenecientes a la cadena conductual de autoadministración de droga, esto es, el sujeto realizaba durante 30 segundos el ritual de «bombeo» de sangre sin droga, utilizando una aguja hipodérmica y una jeringuilla tipo insulina, la de uso común para administración de heroína, en el mismo punto donde en el pasado se inyectaba el opiáceo (tanto la aguja como la jeringuilla eran desechables).

Estos tres estímulos se organizaron temporalmente dentro de las series estimulares A, B y C (SEA, SEB, SEC). El orden estimular que daba forma a cada serie fue el siguiente: SEA, (1) cinco minutos de adaptación a la cámara donde se registraban las variables durante los cuales el sujeto permanecía solo, (2) tres minutos durante los cuales el investigador conversaba con el sujeto sobre temas relacionados con el futuro de éste, (3) administración del CE; SEB, (1) cinco minutos de adaptación a la cámara donde se registraban las variables durante los cuales el sujeto permanecía solo, (2) tres minutos durante los cuales el investigador conversaba con el sujeto sobre temas relacionados con el futuro de éste y además le administra el pinchazo con la aguja hipodérmica 30 segundos antes de la finalización de este intervalo de tiempo, (3) administración del CE; SEC, (1) cinco minutos de adaptación a la cámara en la que se registraban las variables durante los cuales el sujeto permanecía solo, (2) tres minutos durante los cuales el investigador conversaba con el sujeto sobre temas relacionados con su futuro, a la vez el sujeto realizaba el ritual de «bombeo» a lo largo de los últimos 30 segundos de este intervalo de tiempo, (3) administración del CE.

El objetivo de los cinco primeros minutos de cada serie estimular, durante los cuales se proyectaba luz blanca, era facilitar la adaptación del sujeto a la cámara en la que se registraban las variables y, de esta forma, procurar la

habituaación de sus respuestas de orientación ante los componentes de novedad y significación de los estímulos del contexto donde se midieron las variables de interés. De igual forma, se pretendió que el sujeto consiguiese control sobre su balance homeostático y, así, un nivel de reposo estable antes de la presentación de los diferentes estímulos. O sea, que su valor inicial de respuesta fuese mínimo.

Variables dependientes

Tasa cardiaca (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 cardiacos, segundo a segundo, posteriores a la administración del CE en las series estimulares A, B y C. El índice de cambio de actividad cardiaca se obtuvo restando, al valor promedio de TC en los 20 segundos posteriores a la administración del CE en cada serie estimular, el valor promedio de TC en los 10 últimos segundos del período de adaptación de cada una de ellas.

Actividad electrodérmica (AE)

Se registraron valores de resistencia eléctrica de la piel y se transformaron a conductancia (micro-mohs) para su análisis. La amplitud de la respuesta en conductancia tras la administración del CE en las series estimulares A, B y C se definió como el cambio en conductancia desde el inicio de la respuesta hasta el punto en que ésta alcanzaba su nivel máximo.

Para considerar como específicas las respuestas electrodérmicas tras el CE administrado se establecieron previamente los siguientes criterios:

- a. Que la amplitud de cambio de la respuesta medida en resistencia eléctrica de la piel fuera mayor que 0,5 Kilo-ohmnios.
- b. Que la respuesta se iniciase entre uno y seis segundos después del inicio del CE. Este rango de tiempo se estableció después de identificar el valor modal de latencia de respuesta de los sujetos.

Deseo por la heroína (DH)

Se utilizó como indicador subjetivo de la necesidad por la heroína. Los sujetos auto-evaluaban el deseo que tenían por la heroína en una escala con rango de puntuación de 0 a 100, donde cero significaba «ausencia total de deseo» y cien «muchísimo deseo». Esta evaluación se llevó a cabo con una hoja de res-

puesta elaborada al caso antes y después de las series estimulares A, B y C. Para facilitar el análisis estadístico las puntuaciones obtenidas en la escala con rango de 0 a 100 se transformaron en puntuaciones con rango de 0 a 10.

Autopercepción de síntomas de abstinencia (ASA)

Se utilizó como indicador de abstinencia autopercibida de forma subjetiva. Se midió la intensidad autopercibida de algunos síntomas físico-corporales similares a los que aparecen en el síndrome de retiro orgánico de la heroína. Esto es, los sujetos tenían que auto-evaluar ASA antes de los cinco minutos de adaptación en las series estimulares A, B, C y después de la administración del CE en cada una de ellas. 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? El índice de fiabilidad de este cuestionario fue de 0.87 y se calculó por el método test-retest. La validez relativa al criterio (validez predictiva) se obtuvo aplicando un diseño de validez concurrente y fue de 0.77. La validación se realizó con anterioridad a la realización de este estudio y con sujetos distintos a los que participaron en él. El criterio se obtuvo entrevistando a sujetos de características similares a los que participaron en esta investigación y bajo las mismas condiciones estimulares en las que después se llevó ésta a cabo. Cada sujeto fue entrevistado por dos investigadores, siendo el índice de acuerdo entre ellos, obtenido mediante el coeficiente «Kappa» de Cohen, de 0.81.

Los sujetos tenían que puntuar de 0 a 10 en cada pregunta sabiendo que cero significa «nada en absoluto» y diez «muchísimo». 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

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

El registro de las variables fisiológicas se llevó a cabo mediante un polígrafo Leti-Graph 2000 de la marca Leticia. En este polígrafo se acoplaron dos amplificadores, uno para el registro de la actividad cardíaca (amplificador car-

diotacómetro CAR 300 de Letica) y otro para la actividad electrodérmica (amplificador GSR 100 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. Para el registro de la resistencia eléctrica de la piel se utilizaron dos electrodos bipolares de cápsula de cloruro de plata (Ag/AgCl), modelo TRS 75 de Letica, con superficie de contacto de 1 cm², colocados en la segunda falange de los dedos índice y medio de la mano izquierda. Como medio de contacto se usó gel electrolítico con una concentración 0,05 molar de ClNa (equivalente a 0,29 grs. por 100 ml. de agua). La velocidad de avance del papel térmico fue de 2mm/seg.

Procedimiento

Cada sujeto pasó individualmente por tres sesiones en tres días sucesivos, a razón de una sesión por día. Cada sesión constaba de tres fases:

• Fase 1

Los primeros momentos de esta fase se dedicaron a crear un ambiente relajado entre el sujeto y el investigador. A continuación, se realizó la analítica para la detección de opiáceos en orina utilizando el «Kit» de reactivos Ontrak de Roche Diagnostic Systems. Este sistema de análisis se eligió por su gran versatilidad y fiabilidad (100% de eficacia para la detección de sustancias opiáceas), presentando una muy alta correlación de resultados con métodos de cromatografía de gases y espectrometría de masas. Después, se evaluó DH y ASA respectivamente con la escala y el cuestionario ya descritos. La pasación de las pruebas se hizo en la cámara del sujeto y en presencia del investigador.

• Fase 2

Se pidió al sujeto que se sentara de forma cómoda en un sillón. A continuación, el investigador le colocaba los sensores y el brazalete de CE. Después se procedía a dar lectura de las instrucciones referentes al desarrollo de la prueba. Una vez preparado el sujeto se hizo una prueba general del funcionamiento de todos los aparatos de registro. Hecha esta comprobación se iniciaba la prueba con los cinco primeros minutos de adaptación. Pasado este tiempo, el investigador volvía a la cámara del sujeto para conversar con éste (SEA), administrarle el pinchazo (SEB) o invitar al sujeto a que realizara el «bombeo» (SEC). Mientras el investigador permanecía con el sujeto un ayudante supervisaba el polígrafo y administraba el CE en el momento programado. El hecho de permanecer el investigador junto al sujeto durante esta fase fue para conseguir un buen control de lo que se hacía y del momento en que se hacía.

• Fase 3

Una vez finalizada la prueba de registro en la fase 2, el investigador retiraba los sensores al sujeto y le pedía a éste que respondiera lo más objetivamente que pudiese a las preguntas de la escala para evaluación de DH y a las del cues-

tionario para la evaluación de ASA. Acto seguido, se agradeció al sujeto su colaboración de forma efusiva.

Las condiciones físicas de la cámara del sujeto, donde se obtuvieron las medidas de las variables fisiológicas y subjetivas, se mantuvieron constantes a lo largo de toda la sesión y para todos los sujetos. Esto es, se trabajó en un habitáculo insonorizado, inodoro, con temperatura dentro de un rango de 20 a 25 grados centígrados, e iluminado con luz tenue de 10 vatios. El control sobre los campos eléctricos variables de la sala se controló derivando a tierra a los sujetos.

Diseño

El diseño que se planteó fue de grupos independientes (nueve hombres y nueve mujeres) con replicaciones múltiples a través de los sujetos, de forma que todos ellos eran expuestos a los estímulos que constituían las series estimulares A, B y C. Es decir, en todos los sujetos (hombres y mujeres) se midió las respuestas de TC y AE ante la administración del CE en cada serie estimular, disponiéndose así de un valor para cada una de estas dos variables por sujeto y serie. Además, las respuestas de DH y ASA se midieron antes y después de cada serie estimular. El orden de presentación de las tres series estimulares utilizadas en este estudio se sometió a balanceo, resultando de tal operación seis secuencias distintas constituidas cada una de ellas por las mismas tres series estimulares pero en orden diferente. Cada una de estas seis secuencias se presentaron respectivamente a seis grupos distintos de tres personas, de forma que cada serie de las tres que formaban cada secuencia se presentó a los sujetos en un día diferente. Cada uno de los seis grupos de tres sujetos se formó distribuyendo aleatoriamente a los 18 sujetos que participaron en el estudio a cada uno de ellos.

Análisis estadístico

Aplicando un AVAR 2(x3) se analizaron los valores de TC y C obtenidos por el grupo de hombres y el de mujeres (factor Sexo) ante el CE administrado en cada serie estimular (factor Serie Estimular). Mediante un AVAR 2(x3x2) se analizaron los valores de DH y ASA obtenidos por el grupo de hombres y el de mujeres (factor Sexo) antes y después (factor Momento de Evaluación) de la presentación de cada una de las tres series estimulares (factor Serie Estimular).

Se trabajó con un nivel de significación de 0.05 en el factor entre grupos y de 0.01 en los intrasujeto y en la interacción entre éstos (intrasujeto y entre grupos). Para ajustar los grados de libertad de los factores de medidas repetidas se aplicó la corrección épsilon 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 se observó que no existían diferencias significativas entre hombres y mujeres en las respuestas evaluadas ante las condiciones estimulares que se manipularon. Esto es, no se apreció efecto alguno del factor Sexo. Debido a esto, y con objeto de simplificar las figuras que representaban los resultados, esta variable se omitió en ellas.

Tasa cardiaca (TC)

Los resultados del AVAR 2(x3) mostraron efectos estadísticamente significativos del factor Serie Estimular ($F(2,32)=37.52$; $p<0.01$), no siendo así para el efecto del factor Sexo ni para la interacción de éste con el anterior. En el análisis del efecto principal del factor Serie Estimular se observó ante el CE posterior al ritual de «bombeo» un cambio de respuesta en TC significativamente inferior al que mostraban los sujetos ante el CE solo ($F(1,17)=52.08$; $p<0.01$) y al que mostraban estos mismos sujetos ante el CE posterior al pinchazo administrado por el investigador ($F(1,17)=52.82$; $p<0.01$), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre estas dos últimas condiciones estimulares (véase Figura 1).

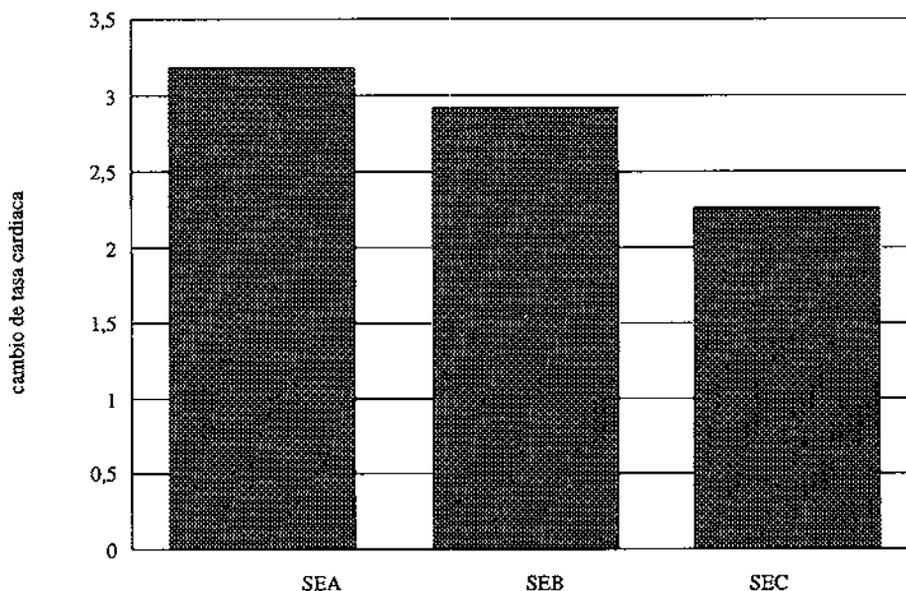


Figura 1. Efecto del choque eléctrico administrado solo (SEA), administrado con posterioridad al pinchazo (SEB) y administrado con posterioridad al ritual de «bombeo» sin droga (SEC) sobre el cambio de la respuesta de tasa cardiaca (latidos por minuto) en sujetos adictos desintoxicados.

Conductancia (C)

Los resultados del AVAR 2(x3) mostraron efectos estadísticamente significativos del factor Serie Estimular ($F(2,32)=25.45$; $p<0.01$), no siendo así para el efecto del factor Sexo ni para la interacción de éste con el anterior. En el análisis del efecto principal del factor Serie Estimular se observó ante el CE posterior al ritual de «bombeo» una amplitud de respuesta en C significativamente inferior al que mostraban los sujetos ante el CE solo ($F(1,17)=26.57$; $p<0.01$) y al que mostraban estos mismos sujetos ante el CE posterior al pinchazo administrado por el investigador ($F(1,17)=35.04$; $p<0.01$), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre estas dos últimas condiciones estimulares (véase Figura 2).

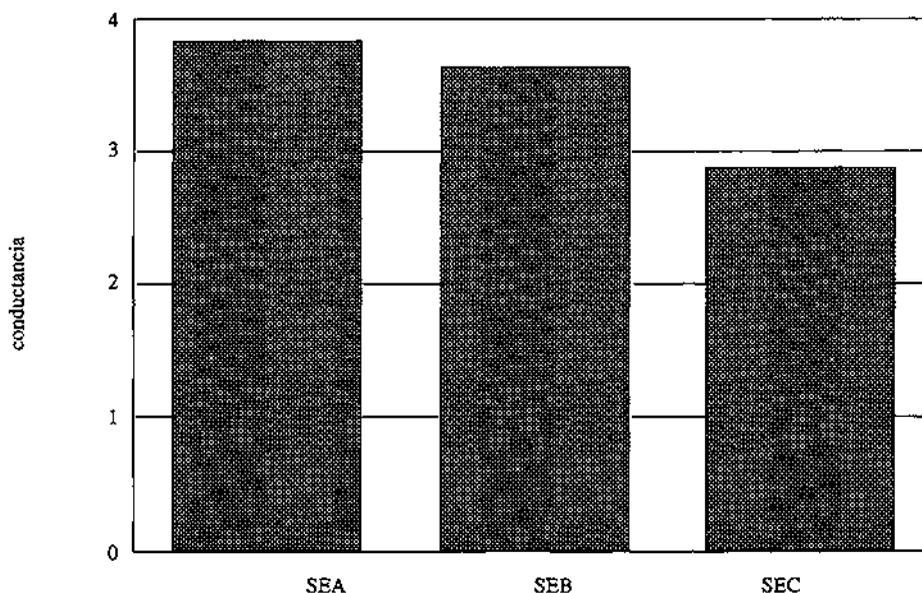


Figura 2. Efecto del choque eléctrico administrado solo (SEA), administrado con posterioridad al pinchazo (SEB) y administrado con posterioridad al ritual de «bombeo» sin droga (SEC) sobre la amplitud de respuesta de conductancia (micro-mhos) en sujetos adictos desintoxicados.

Deseo por la heroína (DH)

Los resultados del AVAR 2(x3x2) mostraron efectos estadísticamente significativos de los factores Serie Estimular ($F(2,32)=26.08$; $p<0.01$) y Momento de Evaluación ($F(1,16)=140.94$; $p<0.01$), así como de la interacción entre éstos ($F(2,32)=41.75$; $p<0.01$). Sin embargo, no mostraron efectos significativos del

factor Sexo ni de las interacciones de éste con los dos anteriores. El análisis de la interacción Serie Estimular x Momento de Evaluación mostró en esta variable valores significativamente más altos después del CE posterior al pinchazo administrado por el investigador que después del CE solo ($F(1,17)=79.87$; $p<0.01$) y, también, mayores que los valores obtenidos después del CE posterior al ritual de «bombeo» ($F(1,17)=27.46$; $p<0.01$). Sin embargo, los resultados del análisis no mostraron diferencias significativas entre los valores de respuesta después del CE solo en comparación con los observados después del CE administrado con posterioridad al ritual de «bombeo». Además, los sujetos mostraron valores de DH significativamente mayores después del CE posterior a la serie estimular A ($F(1,17)=36.76$; $p<0.01$), serie estimular B ($F(1,17)=132.76$; $p<0.01$) y serie estimular C ($F(1,17)=129.71$; $p<0.01$) en comparación con los que mostraban antes de éstas (véase Figura 3).

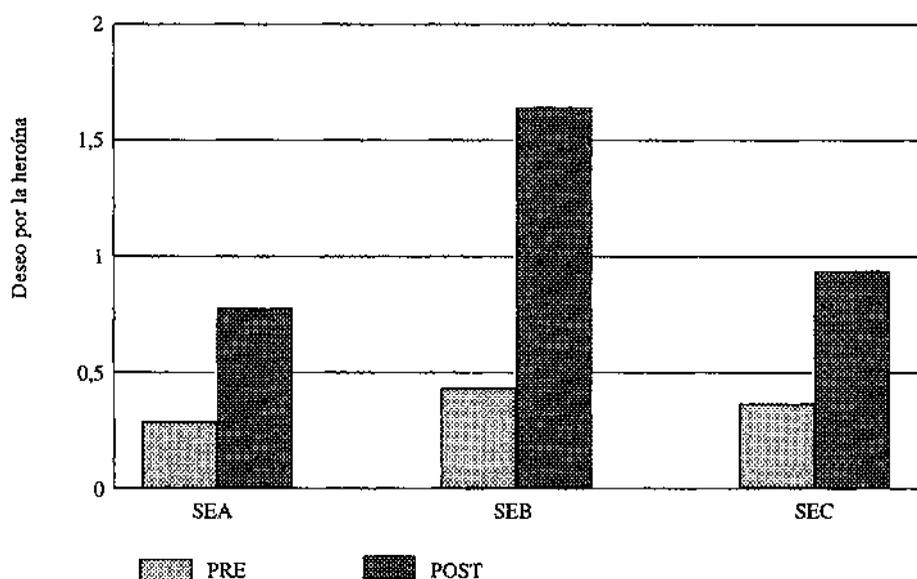


Figura 3. Respuesta subjetiva de deseo por la heroína (0-10) en sujetos adictos desintoxicados antes (PRE) y después (POST) del choque eléctrico administrado solo (SEA), del choque eléctrico administrado con posterioridad al pinchazo (SEB) y del choque eléctrico administrado con posterioridad al ritual de «bombeo» sin droga (SEC).

Autopercepción de síntomas de abstinencia (ASA)

Los resultados del AVAR $2(x3x2)$ mostraron efectos estadísticamente significativos de los factores Serie Estimular ($F(2,32)=49.86$; $p<0.01$) y Momento de Evaluación ($F(1,16)=300.61$; $p<0.01$), así como de la interacción entre éstos ($F(2,32)=140.31$; $p<0.01$). Sin embargo, no mostraron efectos significativos del

factor Sexo ni de las interacciones de éste con los dos anteriores. El análisis de la interacción Serie Estimular x Momento de Evaluación mostró en esta variable valores significativamente más altos después del CE posterior al pinchazo administrado por el investigador que después del CE solo ($F(1,17)=166.87$; $p<0.01$) y, también, mayores que los obtenidos después del CE posterior al ritual de «bombeo» ($F(1,17)=68.35$; $p<0.01$). Así mismo, los resultados del análisis mostraron valores respuesta significativamente inferiores después del CE solo en comparación con los observados después del CE administrado con posterioridad al ritual de «bombeo» ($F(1,17)=73.60$; $p<0.01$). Además, los sujetos mostraron valores de ASA significativamente mayores después del CE en la serie estimular B ($F(1,17)=515.97$; $p<0.01$) y en la serie estimular C ($F(1,17)=280.31$; $p<0.01$) en comparación con los obtenidos antes de éstas, no encontrándose diferencias significativas entre los valores obtenidos antes y después en la serie estimular A (véase Figura 4).

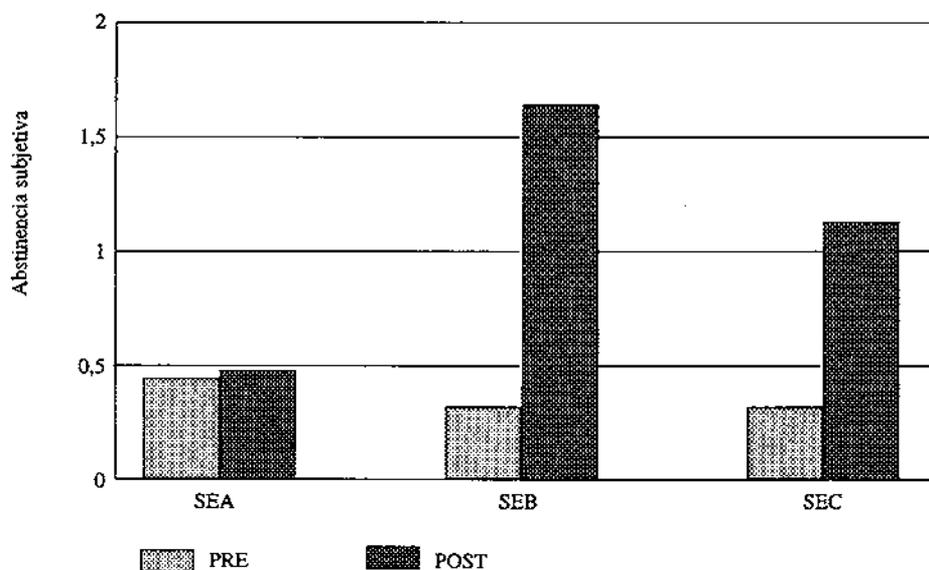


Figura 4. Respuesta de abstinencia subjetiva (0-10) en sujetos adictos desintoxicados antes (PRE) y después (POST) del choque eléctrico administrado solo (SEA), del choque eléctrico administrado con posterioridad al pinchazo (SEB) y del choque eléctrico administrado con posterioridad al ritual de «bombeo» sin droga (SEC).

Discusión

Los resultados de este estudio indicaron que los sujetos adictos desintoxicados a la heroína mostraban, ante el CE (estímulo nociceptivo) administrado con posterioridad a la presentación de los estímulos visuales y táctiles del ritual

de «bombeo» (ECs predroga), un cambio de respuestas de TC y una amplitud de respuesta de AE inferior a la que mostraban ante el CE solo y ante el CE posterior al pinchazo administrado por el investigador (estímulo nociceptivo sin componentes condicionados de la heroína), no habiéndose encontrado, además, diferencias entre estas dos últimas condiciones estímulares.

Por tanto, según estos resultados se podría pensar que estos sujetos podrían llegar a emitir bajo control de condiciones estímulares concretas RCs anticipatorias, al menos a nivel cardiovascular y electrodérmico (disminución del ritmo cardiaco y disminución de la conductancia eléctrica de la piel respectivamente), miméticas de las respuestas que evoca la heroína incondicionadamente al ejercer efectos sedativos y analgésicos a nivel fisiológico. Si el CE por sí solo, como estímulo nociceptivo, causa incrementos de TC y AE y, sin embargo, cuando se administró después de los ECs pertenecientes al ritual de «bombeo» se obtuvieron en estas variables valores inferiores a los anteriores, quizás lo que ocurrió es que las RCs miméticas de los efectos sedativos y analgésicos que induce la heroína contrarrestaron los efectos de activación cardiovascular y electrodérmica así como los efectos de hiperalgesia que indujo el CE. Además, se podría pensar que estos estímulos del ritual de administración evocaron RCs miméticas debido a su proximidad temporal con los efectos incondicionados de la droga. En este sentido, tal vez estos sujetos bajo control de los ECs descritos sufrieron un aumento condicionado de los niveles de opiáceos endógenos y, por tanto, fueron menos sensibles a los efectos de activación y nociceptivos de la estimulación eléctrica.

Respecto a las respuestas subjetivas de DH y ASA se observó que los sujetos mostraban valores significativamente superiores después del CE posterior al pinchazo que los que mostraban después del CE solo y después del CE posterior al ritual de «bombeo». Quizás, esto sea lógico si se piensa que el sujeto recibía secuenciadamente, en un corto espacio de tiempo, dos estímulos nociceptivos (pinchazo y choque eléctrico), lo que pudo haber ocasionado un nivel de activación suficiente para que el sujeto autoperciese un relativo estado de desequilibrio orgánico que, a su vez, pudo haber desencadenado ciertas respuestas de deseo por la heroína bajo control de un mecanismo de reforzamiento negativo. Sin embargo, lo paradójico de los resultados obtenidos en estas variables fue que, si bien, los sujetos mostraron ante el CE posterior al ritual de «bombeo» valores de DH y ASA significativamente inferiores a los que mostraron ante el CE posterior al pinchazo, no obstante; no fue así en comparación con los que se obtuvieron después del CE solo, siendo prácticamente iguales para DH y superiores para ASA. Estos resultados contradicen en cierta medida lo esperado, ya que se esperaba que las respuestas de DH y ASA fueran de menor intensidad ante el CE posterior al ritual de «bombeo» que ante el CE solo, y esto por la supuesta acción sedativa condicionada de los supuestos ECs que conformaban el ritual de «bombeo».

Ante estos resultados, aparentemente inconsistentes con la lógica de investigación que se viene defendiendo en este estudio, quizás se podría pensar que los componentes estímulares de los ECs que formaban el ritual de «bombeo» tenían capacidad para contrarrestar parcialmente la activación fisiológica que inducía el CE, pero no la suficiente como para que los sujetos no autoperciesen

subjetivamente un cierto desequilibrio orgánico. No obstante, de ser esta la causa del efecto que se discute, también debería haber sucedido lo mismo para DH y ASA ante el CE solo, cosa que no sucedió. Por tanto, ante esta disyuntiva, quizás se pueda pensar que mientras algunos componentes estimulares, de los muchos que sin duda formaban el ritual de «bombeo» como EC complejo, por sus condiciones específicas de asociación podrían provocar respuestas miméticas en algunos sistemas fisiológicos de respuesta, otros, sin embargo, podrían no suscitarlas o suscitarlas con signo contrario en otros sistemas de respuesta, como, por ejemplo, a nivel subjetivo. Es decir, en este caso nos podríamos encontrar ante una situación en la que median diferentes componentes estimulares y cada uno de ellos con diferente capacidad suscitadora de respuesta adquirida por condicionamiento complejo. No obstante, sería conveniente llevar a cabo investigaciones más cuidadosas desde el punto de vista metodológico y más rigurosas en cuanto a los procedimientos de control empleados.

Lo novedoso de los resultados empíricos de este estudio fue el haber conseguido suscitar, en sujetos desintoxicados a la heroína, RCs miméticas de los efectos incondicionados de esta droga.

Estas RCs miméticas de los efectos de la heroína, bajo control de los mecanismos descritos, podrían contribuir en el desarrollo y mantenimiento de los siguientes fenómenos: (1) en el aumento del poder de gratificación de la heroína favoreciendo así la frecuencia de consumo; (2) en ciertos efectos de sobredosis al aumentar el efecto de la sustancia; (3) en el fenómeno denominado «fantasía de las agujas» (el adicto lleva a cabo el ritual de inoculación sin droga percibiendo efectos similares a los que ésta induce de forma incondicionada); y, (4) en acelerar el desarrollo de procesos de tolerancia orgánica, lo que podría explicar la rapidez con la que se instauran las cadenas conductuales adictivas; esto es, las RCs miméticas emitidas, en relación sumativa con el efecto incondicionado de la heroína, podría dar como resultante una depresión mayor del sistema nervioso central que la ocasionada sólo por el efecto farmacológico de esta droga, así, el organismo se vería forzado a compensar homeostáticamente tal depresión de forma muy activa, favoreciendo una asociación más eficaz entre estas respuestas de regulación biológica y los estímulos de la heroína (para una revisión sobre regulación homeostática ver Litteton y Little, 1989). Quizá, los fenómenos descritos y los mecanismos por los que éstos tienen lugar puedan dar, en parte, respuesta al efecto placebo.

Los resultados obtenidos en este estudio, conjuntamente con los obtenidos por otros investigadores (Childress *et al.*, 1986, 1987; Trujillo, en prensa), podrían servir como elementos a tener en cuenta en el diseño de estrategias para el tratamiento de la adicción a la heroína a un nivel más pormenorizado de lo que actualmente, y de forma casi generalizada, se viene haciendo. Es decir, quizás la eficacia de los programas para la deshabitación de adictos a la heroína se podría mejorar, al menos parcialmente, si se considerase para la estructuración de éstos que las RCs miméticas, fácilmente pueden estar bajo control contextual específico y que, por tanto, podrían ser elementos importantes a considerar en la optimización de los resultados cuando un adicto es desintoxicado y reinsertado en su ambiente cotidiano. No se debe olvidar que será en este ambiente donde estarán

presentes ciertos elementos estimulares condicionados, incluidos los de naturaleza temporal (Trujillo, De la Fuente y Vila, 1995), con capacidad intacta para evocar en este tipo de sujetos RCs miméticas, y que éstas, a su vez, podrían ser factores de control con suficiente peso específico como para facilitar el mantenimiento de la cadena conductual adictiva. Por tanto, mediante técnicas de exposición, tanto activa como pasiva, a los estímulos pertenecientes al ritual de administración, quizás se podría conseguir, en aproximaciones sucesivas, de las mencionadas RCs miméticas (Childress *et al.*, 1986; Trujillo y De la Fuente, en prensa). No obstante, se ha de tener en cuenta que los resultados que se aportan lo son de un estudio exploratorio, lo que implica la necesidad de evaluar en futuras investigaciones la significación clínica de las respuestas estudiadas.

A modo de conclusión, y en relación a los factores de control que pueden subyacer al desarrollo y mantenimiento de las RCs anticipatorias, podría ser que la dirección de éstas no dependa tanto del lugar de acción neuroquímica de la droga, aferente o eferente, como de la forma y el momento en que tienen lugar las asociaciones entre los estímulos contextuales y los efectos de ésta. Quizas, habría que pensar que la dirección y la intensidad de las RCs anticipatorias de los efectos de la heroína podrían ser función de la intensidad del efecto biológico de ésta y, además, de la forma y momento en que ocurren las múltiples interacciones entre las variables que median en la historia adictiva de una persona. En otras palabras, las condiciones determinantes de la dirección de las RCs anticipatorias habrá que buscarlas en las múltiples interacciones entre los diferentes estados por los que pasa un adicto antes, durante, y después de la administración de la droga y los estímulos presentes en cada momento.

REFERENCIAS

- Childress, A.R., Hole, A.V., Ehrman, R.N., Robbins, S.J., McLellan, 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. Casas y M. Gossop (Comps.), *Tratamientos psicológicos en drogodependencias. Recalda y prevención de recalda* (pp. 191-221). Sitges, España: Ediciones en Neurociencias.
- Childress, A.R., McLellan, A.T., Natale, M. & O'Brien, C.P. (1987). Mood states can elicit conditioned withdrawal and craving in opiate abuse patients. *NIDA: Research Monograph Series*, 76, 137-144.
- Childress, A.R., McLellan, A.T. & O'Brien, C.P. (1986). Abstinence opiate abusers exhibit conditioned craving, conditioned withdrawal and reductions in both through extinction. *British Journal of Addiction*, 81, 655-660.
- De Wit, H. & Stewart, S. (1981). Reinstatement of cocaine-reinforced responses in the rat. *Psychopharmacology*, 75, 134-143.
- Eikelboom, R. & Stewart, J. (1982). Conditioning of drug-induced physiological responses. *Psychological Review*, 89, 507-528.
- Falls, W.A. & Kelsey, J.E. (1989). Procedures that produce context-specific tolerance to morphine in rats also produce context-specific withdrawal. *Behavioral Neuroscience*, 103, 842-849.
- Grabowski, J. & O'Brien, C.P. (1981). Conditioning factors in opiate use. In N. Mello (Comp.), *Advances in substance abuse*, Vol 2, (pp. 69-121). Greenwich, C.T.: JAI.
- Hinson, R.E. & Poulos, C.X. (1981). Sensitization to the behavioral effects of cocaine: Modification by pavlovian conditioning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 15, 559-562.
- Hinson, R.E. & Siegel, S. (1982). Nonpharmacological bases of drug tolerance and dependence. *Journal of Psychosomatic Research*, 26, 495-503.

- Hinson, R.E. & Siegel, S. (1983). Anticipatory hyperexcitability and tolerance to the narcotizing effect of morphine in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 97, 759-767.
- Lett, B.T. (1989). Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine, and cocaine. *Psychopharmacology*, 98, 357-362.
- Levine, D.G. (1974). «Needle Freaks»: Compulsive self-injection by drugs users. *American Journal of Psychiatry*, 131, 297-300.
- Littleton, J.M. & Little, H.J. (1989). Adaptation in neural calcium channels as a common basis for physical dependence on central depressant drugs. In A.J. Goudie y M.W. Emmett-Oglesby (comps.), *Psychoactive drugs: Tolerance and sensitization*, (pp. 461-518). Clifton, Nueva Jersey: The Humana Press Inc.
- Pavlov, I.P. (1927). *Conditioned Reflex*. Londres: Oxford University Press.
- Robbins, S.J. & Ehrman, R. (1991, abril). *Conditioned factors in alcoholism*. VA Merit Review.
- Rochford, J. & 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. & Cunningham, C.L. (1993). Pavlovian conditioning of heart rate and body temperature with morphine. Effects of CS duration. *Behavioral Neuroscience*, 107, 1039-1048.
- Siegel, S. (1985). Drug-anticipatory responses in animals. In L. White, B. Tursky & G.E. Schwartz (Comps.), *Placebo: Theory, research and Mechanisms* (pp. 288-305). New York: The Guilford Press.
- Siegel, S. (1988). State dependent learning and morphine tolerance. *Behavioral Neuroscience*, 102, 228-232.
- Ternes, J.W. & O'Brien, C.P. (1990). The opioids: Abuse liability and treatments for dependence. *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 9, 27-45.
- Tiffany, S.T., Maude-Griffin, P.M. & 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. (1995). Bases no farmacológicas del síndrome de retirada de la heroína: Un método para el análisis en humanos. *Psicología Conductual*, 3, 87-106.
- Trujillo, H.M. (en prensa). Efecto de la historia adictiva sobre la dirección de las respuestas condicionadas anticipatorias de los efectos de la heroína. *Psicothema*, 7, 499-511.
- Trujillo, H.M. & 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.
- Trujillo, H.M. y De la Fuente, E.I. (en prensa). Efectos de la exposición a estímulos relacionados con la heroína en personas desintoxicadas: ¿Extinción de respuestas condicionadas hiperalgésicas? *Psicología Conductual*.
- Trujillo, H.M., De la Fuente, E.I. y Vila, J. (1995). Hiperalgesia condicionada ante estímulos contextuales de la heroína: Especificidad temporal de la abstinencia. *Psicothema*.
- 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.
- Wikler, A. (1980). *Opioid dependence: Mechanisms and treatment*. Nueva York: Plenum Press.

