

ADICCIÓN Y APRENDIZAJE¹

JAVIER VILA CARRANZA*
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, MÉXICO

Recibido: 15 de Enero de 2015

Aprobado: 24 de Septiembre de 2015

Para referenciar este artículo:

Vila Carranza, J. (2015). Adicción y aprendizaje. *Revista Iberoamericana de Psicología: Ciencia y Tecnología*, 8(2), 79-89.

Resumen

Un campo que ha suscitado un interés considerable para algunos autores en psicología es aquel que se especializa en el estudio de los fenómenos relacionados con la adicción, tales como la tolerancia, la búsqueda compulsiva, el deseo (craving) y la expectativa de los consumidores hacia las drogas. Particularmente, las aportaciones de la psicología del aprendizaje han contribuido de manera importante en la investigación de la adicción a las drogas, enfatizando la necesidad de comprensión y explicación de dichos fenómenos como parte de una aproximación estructurada para el tratamiento. El objetivo de este escrito es presentar una revisión de los aportes que desde el modelo de condicionamiento pavloviano se han generado en torno a la tolerancia y la adicción a las drogas. Uno de los puntos revisados tiene que ver con el papel de las asociaciones y expectativas que se forman entre los estímulos ambientales presentes al momento de la administración de la droga y los efectos que se desencadenan sobre el organismo. Se concluye que, bajo la óptica del modelo pavloviano, los estímulos ambientales provocan una respuesta condicionada compensatoria, que es responsable del desarrollo de la tolerancia, de su expectativa y búsqueda por las drogas.

Palabras clave: Adicción; condicionamiento Pavloviano; craving; expectativa de droga.

ADDICTION AND LEARNING

Abstract

A field that has elicited a considerable interest in psychology is that which specializes in the study of phenomena related to addiction such as tolerance, compulsive search, craving and consumer drug expectancy. Particularly, recent contributions from the learning psychology have contributed significantly to the research on drug addiction, emphasizing the need for an understanding and explanation of these phenomena as part of a structured approach to drug treatment. The aim of this paper is to present a review of the contributions from the pavlovian conditioning model regarding tolerance and addiction to drugs. One of the issues reviewed has to do with the role of associations and expectations formed between the environmental stimuli present at the time of drug administration and its effects on the organism. It is concluded that -under the optics of the pavlovian model- the environmental stimuli produce a conditioned compensatory response, which is responsible for the development of tolerance, as well as expectation and drugs search.

Key words: Addiction; Pavlovian conditioning; craving; drug expectancy.

¹ La presente investigación fue apoyada con financiamiento de la DGAPA-UNAM (IN301315).

* Licenciatura, Maestría y Doctorado en Psicología. Profesor investigador de la Facultad de Estudios superiores Iztacala UNAM. Correo electrónico: javila@campus.iztacala.unam.mx

Tradicionalmente, la adicción se ha definido como una enfermedad crónica que afecta el funcionamiento típico del cerebro y que, conductualmente hablando, se hace evidente en el uso compulsivo de una sustancia, respuestas obsesivas de búsqueda y etapas de recaída, todo ello a sabiendas de los daños resultantes a largo plazo (National Institute of Drug Abuse [NIDA], 2008). Pero además, desde una perspectiva fármaco-dinámica, podría afirmarse, que la adicción es una enfermedad que, a causa del consumo de una sustancia, afecta al cerebro generando modificaciones químicas, estructurales y funcionales. Así, una vez este órgano se ha adaptado a funcionar bajo la presencia de una sustancia en particular, aparecen los primeros signos de dependencia, caracterizados, en especial, por la presencia de síntomas aversivos que impulsan la conducta hacia la búsqueda obsesiva de dicha sustancia, siendo esta la única forma de mitigar dichos síntomas y sensaciones en el organismo (NIDA, 2010).

Otro punto de vista (Koob, Sanna, & Bloom, 1998) considera que la adicción por las drogas es un desorden crónico que en su desarrollo impacta procesos neurobiológicos relacionados con cambios en los neurotransmisores, presentes en los efectos placenteros y motivantes del consumo, lo que ha llevado a suponer que consumir drogas produce una adicción porque aumenta la acción de los mensajeros químicos del sistema neuronal de recompensa (Wise, 1996). Esta idea ha llevado a algunos autores a proponer modelos de intervención que, actuando a un nivel molecular, buscan proteger al cerebro de los efectos de la adicción, de manera similar a como actúan las vacunas frente a los virus y las enfermedades infecciosas (Anton & Leff, 2006). Sin embargo, estas aproximaciones solo consideran factores neuroquímicos, y dejan de lado factores de aprendizaje y memoria que podría estar igualmente implicados. Por ello, recientemente el estudio de las adicciones ha sido ampliado por algunos autores a tres aspectos generales; el impacto hedónico que tiene el consumo de una droga (liking), el deseo o ganas de consumo (wanting) y los factores aprendidos desarrollados durante el consumo, como las asociaciones predictivas, las cogniciones y los estados subjetivos (Berridge, 2003; Berridge, Robinson, & Aldridge, 2009).

Por otra parte, aun a pesar de la amplia comprensión que en la actualidad tenemos acerca de los mecanismos que están en la base de la dependencia a las drogas y de las estructuras cerebrales que pueden estar asociadas a la conducta del consumidor, queda todavía mucho por decir sobre los mecanismos psicológicos que subyacen a la búsqueda compulsiva, el deseo y la expectativa por la droga. Por ejemplo, algunos autores (Robinson & Berridge,

1993) distinguen entre craving e impulso, describiendo el primero como la sensación subjetiva (deseo, necesidad, excitación física, excitación emocional, anhelo) por conseguir el estado psicológico inducido por las drogas, mientras que el impulso se describe como el determinante conductual de búsqueda y consumo de la sustancia. En el caso particular del anhelo por el consumo (craving), sabemos que influye directamente en el abandono terapéutico y que es uno de los causantes de la recaída en el consumo, sobre todo porque resurge durante y después del tratamiento e incluso tras largos períodos de abstinencia.

Partiendo de este breve panorama, en esta revisión se expondrán algunos de los hallazgos e ideas que surgen de la investigación sobre el tema de la adicción desde la perspectiva del condicionamiento clásico o pavloviano (Pavlov, 1927), así como sus implicaciones para la adicción. Específicamente se presentará una revisión cuyo objetivo será mostrar cómo, desde la perspectiva enunciada, los mecanismos básicos del aprendizaje y el papel que juegan los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga, permiten dar cuenta del modo en que opera la tolerancia, el deseo y la motivación de búsqueda en el desarrollo de la adicción, haciendo un énfasis especial en el modo en que dichos procesos se desarrollan en el campo de la investigación con humanos.

Antecedentes

El poeta, cineasta, novelista y dramaturgo Jean Cocteau (1958) describió con excelsa meticulosidad en "Opio: diario de una desintoxicación" que el abandonar las drogas, deja tras de sí un fantasma que asalta al consumidor a ciertas horas del día y en determinados lugares, provocando un fuerte deseo por consumir el objeto de su adicción. Hoy día sabemos que tal fantasma es una metaforización del modo en que funcionan los mecanismos de habituación que son inherentes a la adicción, los cuales se encuentran siempre ligados a estímulos ambientales particulares y a la evocación de experiencias pasadas en las que se llevó a cabo el acto de consumo. En este sentido, los estímulos y circunstancias ambientales ligadas a lugares, personas o situaciones específicas, serían los factores causantes de esta suerte de huella mnémica que impulsa la conducta adictiva hacia la búsqueda de los mismos reforzadores e incentivos (Müller, 2013).

En esta línea de pensamiento, algunos hallazgos en el estudio de las adicciones han ratificado la participación del aprendizaje y la memoria tanto en la adquisición y consumo de la droga, como en el mantenimiento de su deseo y búsqueda (Siegel, 1979, 2003, 2008). Desde este

punto de vista se considera el consumo de drogas similar al condicionamiento descubierto por Pavlov (1927), quien observó que luego de acompañar repetidamente la presencia de comida con el sonido de una campana, éste último podría desatar la misma reacción ligada a la presentación del estímulo comida, aun sin que hubiera presencia de la misma. Así pues, momentos antes de ofrecer comida a un perro, el mero sonido de la campana ya provocaba la reacción de salivación, por lo que se infirió que los perros habían aprendido a asociar el sonido de la campana con la experiencia de consumir su alimento.

Ahora bien, es preciso recordar que el condicionamiento clásico o Pavloviano implica un proceso mediante el cual un estímulo originalmente irrelevante (estímulo condicionado) se asocia con algún evento motivacionalmente importante (estímulo incondicionado), de modo que el primero, luego de cierto tiempo, genera las mismas reacciones que el estímulo relevante (Mackintosh, 1974, 1994). El estudio de las operaciones que están involucradas en este tipo de condicionamiento es aparentemente simple; Pavlov (1927) descubrió que la presentación de un Estímulo Incondicionado (EI) con significado biológico produce en forma refleja alguna Respuesta Incondicionada (RI). Si el EI se aparea con un Estímulo Condicionado (EC) el cual es neutro con respecto de la respuesta de estudio, después de diversas presentaciones, el EC adquiere la capacidad de producir la respuesta por sí solo. Cuando ocurre la respuesta ante el EC, se le denomina Respuesta Condicionada (RC). Adicionalmente, Pavlov consideró la existencia de dos clases de reflejos. Por una parte, los reflejos fisiológicos, que son invariables, y que se muestran por toda una especie de animales determinada y son parte intrínseca de la organización innata del sistema nervioso; por la otra, habló también de reflejos a los que catalogó inicialmente como “psíquicos”, pero que posteriormente denominaría “reflejos condicionados”, pues varían en los organismos como producto de su experiencia particular.

Una afirmación común es que la RC es provocada por un EC de forma prácticamente automática, de la misma manera que la presentación de un EI provocará una RI. Así, se conoce bien que las propiedades del EC y del EI pueden influenciar la forma de la RC. Bajo ciertas circunstancias la RC tendrá las características más beneficiosas para el sujeto; por ejemplo, las señales de la comida generalmente se encuentran muy próximas a la propia comida y se observa una RC apetitiva (y consumatoria) hacia el EC similar a la RI. Sin embargo, cuando el EC se encuentra separado espacialmente se observa una RC preparatoria de aproximación que lleva a un sujeto hambriento hacia el EI (Cabrera, & Vila, 1986).

Por otra parte, los primeros estudios que utilizaron drogas como estímulos, fueron realizados en el laboratorio de Pavlov. En uno de sus experimentos, a un perro se le inyectó una pequeña dosis de apomorfina después de la presentación de un sonido agudo. Lo que Pavlov y sus colaboradores observaron fue que el animal se comportó intranquilamente, comenzó a relamerse y presentó una abundante secreción salival acompañada de sensaciones de náuseas y emesis. Después de varios apareamientos del sonido-apomorfina, bastaba con presentar el sonido durante un periodo de tiempo corto para que se produjera la reacción descrita, aunque en menor magnitud. A partir de allí se llegó a la conclusión de que los síntomas presentados por los sujetos provocados por el conjunto de estímulos externos que coincidían con el momento de la aplicación de la droga eran RCs (Pavlov, 1927). Tiempo después, Subkov y Zilov (1937) ofrecieron evidencia sobre la forma en que puede desarrollarse un condicionamiento farmacológico en perros a los que se les administró epinefrina (adrenalina). Los hallazgos de estos autores mostraron que la mera reproducción de las condiciones experimentales en las cuales se administraba adrenalina podía llevar a que se produjese una respuesta dirigida a contrarrestar los efectos aversivos producidos por la abstinencia a la sustancia (Subkov & Zilov, 1937).

Considerando la idea anterior, el ambiente previo al consumo de drogas (lugares, reunión con amigos, la visita a un determinado sitio, etc.) puede convertirse en una señal capaz de evocar la memoria de sus efectos. Así, la continua asociación del ambiente y los efectos de la droga, al generar una anticipación a los efectos agradables de la misma, pueden entenderse como factores causales capaces de motivar y dirigir conductas de búsqueda destinadas a la satisfacción de esta necesidad fisiológica. Esta anticipación generada por el consumo habitual de la droga, junto con los efectos placenteros a los que va asociada, motivan la búsqueda obsesiva y compulsiva de la sustancia en pro del consumo y la disminución de los síntomas aversivos. Un caso similar, por ejemplo, es el que se presenta con la exposición al olor y sabor del chocolate, la cual, luego de cierto tiempo, puede llegar a motivar su consumo en forma desmedida en función de las sensaciones placenteras que produce. Tales hallazgos se encuentran soportados en múltiples estudios con animales, gracias a los cuales se ha llegado a valorar la importancia del condicionamiento clásico para dar cuenta de las respuestas de abstinencia, tolerancia y habituación, propias de la conducta adictiva ligada al consumo de drogas (Siegel, 1979, 2003, 2008; Vila & Ruiz-García, 2010).

Adicción y aprendizaje

La adicción a las drogas es compleja y no sólo se caracteriza por la búsqueda y consumo de una sustancia, sino por una dependencia entendida como el conjunto de síntomas fisiológicos y psicológicos que llevan al usuario a una utilización sin control de la misma. Quienes consumen drogas llegan a ser adictos en gran parte porque los efectos iniciales disminuyen con el uso cotidiano (Goldstein, Arrow, & Kalman, 1974). A este fenómeno, en el que se presenta un decremento en los efectos producidos por la droga, se le ha dado el nombre de tolerancia. La disminución de los efectos de una droga lleva a la precipitación del deseo por la misma y en consecuencia, al síndrome de abstinencia, entendido como el conjunto de síntomas físicos que aparecen al dejar de consumir la droga repentinamente (Goudie, & Emmett-Oglesby, 1989). Normalmente estos síntomas suelen ser opuestos a los efectos de la droga; de ahí que, por ejemplo, el consumo de morfina en personas adictas produzca estreñimiento, mientras que la suspensión de la misma genera diarrea. Así las cosas, desarrollar tolerancia a una droga no sólo contribuye a su adicción o a la dependencia al incrementar la dosis para lograr sus efectos iniciales, sino que favorece la aparición del síndrome de abstinencia cuando la droga no se consume. Tradicionalmente la farmacología interpreta estos fenómenos a partir de los cambios neuroquímicos que tienen lugar en el organismo como resultado de la administración de una droga; de ahí que los tratamientos tradicionales de las adicciones se basen principalmente en procesos de desintoxicación (NIDA, 2010).

Siegel (1979, 1983, 2008) ha mencionado que la tolerancia se debe en gran medida al condicionamiento que ocurre entre el ambiente y el consumo de la droga, de manera similar a como sucedía con los perros de Pavlov. De acuerdo con esto, los efectos de las drogas son asociados a las señales ambientales anteriores a su consumo; por lo que los estímulos ambientales, como sonidos u objetos (jeringas, botellas, cigarros, etc.), situaciones físicas (personas, lugares, estados de ánimo, etc.), normalmente presentes antes o durante el consumo, se convertirán en señales de la droga con el consumo repetido de la misma. Así, consumir una droga sería similar a una situación de condicionamiento en donde el ambiente pre-droga se convierte en una señal de su uso, donde la asociación continua de las señales ambientales permitiría al organismo prepararse para el consumo de la droga, con una respuesta compensatoria opuesta a los efectos de la misma, que disminuirá sus efectos y que producirá el síndrome de

abstinencia (Vila & Ruiz-García, 2010). Desde esta perspectiva, el condicionamiento farmacológico ocurre porque los estímulos ambientales asociados a la administración de la droga, provocan una RC que es opuesta a los efectos de la droga y esta RC antagónica (compensatoria), atenúa los efectos de la droga, produciendo tolerancia (Siegel, 1979, 1999, 2008).

En un consumidor habitual de una droga, al aumentar el número de asociaciones ambiente-droga, habrá una atenuación de los efectos iniciales de la droga y por tanto una mayor tolerancia, que lo llevará a aumentar la dosis para conseguir los efectos iniciales. Debido a los apareamientos entre estímulos ambientales y droga, se desarrollará una RC compensatoria opuesta a los efectos de la droga de consumo que disminuirá los efectos de la misma (tolerancia). Por ejemplo, si la respuesta provocada por el alcohol es hipotermia, la RC compensatoria como anticipación a su administración será hipertermia (Le, Poulos, & Cappel, 1979; Mansfield & Cunningham, 1980).

La ocurrencia de esta respuesta compensatoria por sí misma sin la droga, provocará la aparición del síndrome de abstinencia y del deseo por la droga. Adicionalmente puede proteger a los sujetos de una sobredosis; de forma tal que los usuarios de la droga serían tolerantes en ciertos ambientes, pero no en otros, lo que los protegería de una sobredosis letal provocada por una dosis alta de la droga ante las señales de uso cotidiano. Debido a que la ocurrencia de la respuesta condicionada compensaría los efectos letales de la sobredosis (Siegel, 1999, 2001; Siegel, Hinson, & Krank, 1979; Vila, 1989).

Desde este punto de vista, la tolerancia no solo es una consecuencia de la administración crónica de las drogas; además su desarrollo está influido también por variables ambientales, particularmente, su historia de asociación de los estímulos ambientales presentes durante su administración. Ambos mecanismos (tanto farmacológicos como de condicionamiento), no son excluyentes y por tanto se puede suponer más de un mecanismo implicado en el desarrollo de la tolerancia a los fármacos, por lo que la propuesta de Siegel (1979, 1999, 2003, 2008) podría tomarse como una explicación complementaria a las teorías farmacológicas.

La adicción como condicionamiento

Siegel (1979) propone un modelo de condicionamiento basado en la sugerencia de Pavlov (1927) de que la administración de una droga constituye un ensayo de condicionamiento. Desde esta perspectiva, el condicionamiento farmacológico ocurre porque los estímulos

ambientales asociados a la administración del fármaco, provocan una respuesta condicionada (RC) que es opuesta a los efectos del mismo y esta RC antagónica, que Siegel denominó compensatoria, atenúa los efectos farmacológicos, produciendo tolerancia. Esta idea se aplicaría a cualquier fármaco capaz de producir una disminución de sus efectos con la administración repetida. Para verificar esta suposición, Siegel (1977) empleó varios grupos de ratas que recibieron la misma dosis de morfina en cuatro ocasiones con un intervalo entre administraciones de 48 horas. Durante la cuarta sesión se evaluó la sensibilidad al dolor después de la inyección de la droga, colocando a los sujetos en una superficie caliente (54.2°C). Los grupos difirieron únicamente en los estímulos ambientales presentados durante la administración de la morfina. El primer grupo estuvo bajo los mismos estímulos ambientales durante las cuatro sesiones. Al segundo grupo se le administró la morfina durante las tres primeras sesiones en su caja-hogar y en la cuarta sesión, la morfina se le administró en un lugar diferente. Siendo fiel a los lineamientos de la perspectiva farmacológica, se esperaba que los dos grupos mostraran un nivel similar de tolerancia, debido a que ambos grupos tenían la misma historia farmacológica. Sin embargo, los resultados que obtuvo Siegel mostraron que durante la sesión de prueba, el único grupo que mostró un desarrollo de tolerancia fue aquel que estuvo bajo las mismas condiciones ambientales durante las cuatro sesiones. Este experimento permitió concluir en primer lugar, que la tolerancia no es una consecuencia inevitable de la administración crónica de las drogas y, en segundo lugar, que el desarrollo de la tolerancia se encuentra influido por variables ambientales, particularmente, la historia de asociación de estímulos ambientales ligados a la administración de la droga. Por tanto, los mecanismos farmacológicos y de condicionamiento son complementarios y se encuentran igualmente implicados en el desarrollo de tolerancia a las drogas. Esta propuesta es, por tanto, una explicación complementaria a las teorías biomédicas, particularmente las farmacológicas, pues asigna un papel central a la asociación entre procesos psicológicos *pavlovianos* y estímulos ambientales.

Actualmente la evidencia experimental muestra varios resultados experimentales que apoyan la participación del condicionamiento en la tolerancia y adicción a las drogas (Ruiz, Vila, & Miranda, 2010). Lo interesante de esta consideración es que sugiere que las adicciones implican un factor aprendido que es determinante en la aparición y mantenimiento de la dependencia a las drogas, que sería responsable de las recaídas en el consumo después de periodos prolongados de abstinencia, como cuando las

señales pre-droga provocan el deseo que lleva a renovar su consumo (Siegel, 2001, 2003).

Evidencia experimental con humanos consumidores de cafeína y nicotina

En uno de los primeros estudios, Rozin, Reff, Mark y Schull (1984) observaron la tolerancia condicionada a la respuesta de salivación inducida por la cafeína (provocada por el sabor del café) en participantes humanos. En su estudio la presencia de cafeína hacía desaparecer la tolerancia condicionada a la salivación, mientras que el café descafeinado producía inhibición de la salivación. Los autores interpretan estos resultados como la presencia de una RC compensatoria.

Epstein, Caggiula, Perkins, McKensie y Smith, (1991), por su parte, evaluaron la tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco en humanos. En este estudio dos grupos de participantes fumaron cigarrillos de tabaco durante cinco ensayos. La diferencia entre los grupos fue que uno de ellos fumó los cigarrillos siempre en un mismo ambiente, mientras que el otro grupo fumó en ambientes diferentes. Los resultados mostraron que el grupo que fumó los cigarrillos en un mismo ambiente fue el único que desarrolló tolerancia. Por el contrario, la tolerancia no se observó cuando las condiciones ambientales que señalan la administración de la nicotina fueron cambiadas, demostrando así la especificidad ambiental de la tolerancia.

Por otro lado Vila, Ruiz, Trejo y Miranda (2013), en un estudio reciente mostraron que la tolerancia solo es observada en el ambiente asociado al consumo de la droga y proporciona una evidencia directa de la participación de la respuesta compensatoria en el desarrollo de tolerancia a los efectos cardiovasculares de la nicotina del tabaco. En su estudio se evaluó la participación de las respuestas condicionadas compensatorias en el desarrollo de tolerancia a los efectos de la nicotina del tabaco sobre la tasa cardiaca en humanos. En un estudio se evaluó a dos grupos de participantes, uno de los cuales fumaba cigarrillos de tabaco y otro de los cuales se le administraba nicotina en un ambiente particular. La diferencia entre los grupos fue que para uno, la fase de adquisición y prueba siempre se llevó a cabo en un mismo ambiente, mientras que para el segundo grupo se administró nicotina en un ambiente, pero la prueba se desarrollaba en otro. Los resultados de este experimento muestran que cuando se administra nicotina de manera repetida en un ambiente específico y se hace una prueba en dicho ambiente, se produce una disminución de la tasa cardiaca, mientras que si en esta prueba se administra nicotina en un ambiente diferente la

tasa cardiaca aumenta. En contraste, en un segundo grupo en el cual la adquisición de tolerancia y prueba se realizan en ambientes distintos, la tolerancia a los efectos de la tasa cardiaca no se presenta. Así, los efectos cardiovasculares de la nicotina muestran tolerancia cuando la droga se administra en el ambiente asociado a su administración, pero no cuando la nicotina es administrada en un ambiente distinto, por lo que la tolerancia a la nicotina del tabaco se manifiesta de manera situacional. Estos resultados son acordes a las ideas de Siegel (1979, 2003, 2008) y demuestran la participación del condicionamiento pavloviano en la tolerancia a la nicotina en humanos fumadores.

Droga y deseo (craving)

En los últimos años el estudio de las RC asociadas a estímulos ambientales particulares en relación con el consumo de drogas, ha permitido que se generen importantes avances hacia el desarrollo de tratamientos eficaces capaces de extinguir las señales ambientales que inducen la tolerancia, abstinencia, búsqueda y deseo por la droga, todos ellos responsables de la recaída en el consumo después del tratamiento farmacológico (Tiffany, 1998).

Sin embargo, aún es escasa la investigación al respecto, sobre todo cuando se ha tratado de demostrar con claridad el vínculo entre el riesgo de recaer en el consumo de drogas y los auto-reportes de deseo, como respuesta a señales ambientales que en la adquisición de la adicción se han asociado con ellas. Los vínculos entre la recaída y otras respuestas a dichas señales, tales como respuestas fisiológicas producidas por la droga, han sido inconsistentes o no significativos. Además, la medicación para el cese de consumo de la droga no ha mostrado ser efectiva para eliminar las respuestas de búsqueda y deseo inducido por las señales asociadas a su consumo, aunque ha demostrado ser efectivo para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia. Así, la falta de evidencia que soporte la evidencia del papel de las señales ambientales en la búsqueda y consumo de drogas justifica el estudio de los estímulos que inducen su búsqueda y deseo, los cuales contribuyen al entendimiento de la dependencia por drogas y su recaída en el consumo después del tratamiento (Drummond, Litten, Lowman, & Hunt, 2000).

En el estudio de las adicciones, frecuentemente se encuentra un fenómeno referido por los usuarios de drogas que es descrito como la necesidad o impulso irrefrenable de consumir la droga. Esta experiencia, denominada craving (anhelo o deseo), constituye uno de los principales obstáculos para el mantenimiento de la abstinencia una vez que ésta se ha conseguido (Tiffany, 1998; Robinson, &

Berridge, 1993; Vila, 2015). Su existencia es ampliamente aceptada por clínicos e investigadores, aunque a pesar de ello no hay un acuerdo en su definición y etiología. Producto de ello es la diversidad de modelos explicativos, cada uno de los cuales considera un aspecto parcial del fenómeno (Dhawan, Kumar, Yadav, & Tripathi, 2002).

El estudio del craving desde los diferentes modelos existentes ha dado lugar a distintas perspectivas de abordaje. Si bien, suelen ser coincidentes en el estudio de determinados conceptos relacionados con el aprendizaje, los factores cognitivos o los factores biológicos. Se podría afirmar que el craving forma parte del fenómeno de la adicción subjetiva para cada individuo, asociado a la intensificación del deseo ante señales asociadas al consumo; este anhelo es una sensación principalmente subjetiva para cada individuo. Por ello es importante enseñar a los usuarios de las drogas a analizar, afrontar y utilizar sus deseos observando cómo desaparecen sin necesidad de consumo, ya que el craving por el consumo es uno de los factores más importantes del abandono terapéutico y el causante de la recaída después de largos periodos de abstinencia (Carter & Wyne, 2013).

En esta dirección, Berridge, et al., (2009), reconocen la existencia de distintos tipos de *craving*. El primer tipo se presenta como respuesta a los síntomas de abstinencia. Las personas con una tasa y frecuencia alta de consumo, suelen experimentar una disminución en el grado de satisfacción que encuentran en el uso de la sustancia, pero con un incremento de la sensación de malestar interno cuando dejan de consumirla. En estos casos, el craving toma la forma de una necesidad de sentirse bien de nuevo (refuerzo negativo, alivio de síntomas de abstinencia). El segundo tipo se presenta en respuesta a la falta de placer. Implica los intentos de los usuarios por mejorar sus estados de ánimo de la forma más rápida e intensa posible. Se trata de una forma de «automedicación» cuando el individuo se encuentra aburrido, decaído o no tiene habilidades para afrontar distintas actividades (búsqueda de refuerzo positivo). El tercer tipo se presenta como una RC a los EC o señales asociadas al consumo de la sustancia. Los usuarios que han abusado de sustancias, han aprendido a asociar algunos estímulos que en principio serían considerados neutros, con la intensa recompensa obtenida con el consumo.

Las situaciones que anteceden y acompañan el uso de una droga, producen el craving, que a su vez lleva a un consumo automático; este consumo estereotipado y sin control, con la práctica llega a ocurrir de manera inconsciente. Sin embargo, los procesos no automáticos y conscientes del uso de una droga están presentes en el consumo inicial, cuando se es consciente de la situación

y de la sustancia de consumo, así como de los efectos y emociones experimentados. Pero también, están presentes en las situaciones en las que un consumidor crónico no puede completar la secuencia de consumo, por la ausencia de droga en los lugares habituales de uso, por lo que el hábito automático no puede presentarse, lo que producirá el craving con mayor intensidad, motivando la búsqueda de la droga (Robinson, Fischer, Ahuja, Lesser, & Maniates, 2015).

Respuesta condicionada y búsqueda de la droga

De acuerdo con el modelo de condicionamiento mencionado anteriormente, los estímulos ambientales asociados a la administración de una droga provocan una respuesta condicionada compensatoria que atenúa el efecto incondicionado de la sustancia, lo que permite explicar la tolerancia. Adicionalmente Siegel y Ramos (2002) plantearon que la respuesta condicionada compensatoria se manifiesta en presencia de los estímulos asociados a la droga cuando el sujeto deja su consumo, lo que se conoce como el síndrome de abstinencia, de tal manera que se podría suponer que la manifestación de dicha respuesta también está relacionada con el anhelo o craving por la droga.

Dickinson y Balleine (1994) han demostrado que la motivación para realizar un comportamiento particular depende en parte del conocimiento específico de las propiedades agradables o desagradables de las consecuencias de dicho comportamiento. Tal conocimiento puede generar búsqueda o rechazo por un estímulo u objeto, que al ser asociado con la situación ambiental en la que ocurre, generará un aprendizaje de incentivo, en el cual las señales ambientales producirán la motivación para repetir o no el comportamiento que produce dicho estímulo. Una rata aprenderá que cierto tipo de comida aporta sensaciones placenteras cuando está hambrienta; una vez consciente del bienestar que le produce tal alimento, sabrá qué hacer específicamente para obtenerlo y repetir la sensación; tal expectativa o anticipación de la comida motivará y aumentará el comportamiento selectivo que le permita conseguir dicha comida. Esta idea ha sido aplicada con éxito al comportamiento de búsqueda y consumo de drogas en humanos.

Existe evidencia creciente de que la conducta condicionada humana está mediada por una representación o expectativa mental explícita del reforzamiento (Hogarth, & Chase, 2011). Así, las asociaciones repetidas entre el EC y el EI, llegarán a producir que ante el EC se genere no solo una RC sino además la anticipación o expectativa del EI.

Esta anticipación cuando el EI es una droga, es capaz de motivar y dirigir la aparición de comportamientos de búsqueda del EI, dándole a la droga propiedades de incentivo o meta que inicialmente no tenía.

Por otra parte, Hogarth, Dickinson, Hutton, Elbers, y Duka, (2006) han señalado que los estímulos apareados con la administración de la droga ejercen control de la conducta adictiva al provocar una representación mental explícita o expectativa de la disponibilidad de la droga (Hogarth & Duka, 2006). En esta misma línea, un estudio reciente (Hogarth, Dickinson, Janowski, Nikitina, & Duka, 2008) ha mostrado que los estímulos apareados con la administración de la droga ejercen un fuerte control de la conducta adictiva al provocar una memoria explícita o expectativa de la disponibilidad de la droga. Estos autores llevaron a cabo un experimento para determinar si la expectativa basada en el aprendizaje es necesaria para que los ambientes asociados con la droga puedan motivar la conducta de búsqueda y se produzca el deseo subjetivo por la misma. Sus resultados permitieron afirmar que los estímulos apareados con la droga, motivan su búsqueda y producen un estado emocional positivo provocado por la expectativa de la disponibilidad de la misma. Una evidencia adicional es el estudio de Carter y Tiffany (2001), quienes demostraron que durante la ocurrencia del craving, la conductancia de la piel y búsqueda por tabaco en participantes fumadores incrementan si se da la instrucción de que la respuesta de búsqueda instrumental del tabaco podría ser reforzada.

Los resultados de estas investigaciones sugieren que la expectativa de la disponibilidad de la droga provocada por ambientes asociados a la administración de la misma o las instrucciones verbales, juegan un papel central en la dirección de una variedad de RCs y de búsqueda previas a su uso (Hogarth, Dickinson, Brown, & Duka, 2008; Hogarth, Balleine, Corbit, & Killcross, 2013). El estudio del desarrollo de las asociaciones en el condicionamiento pavloviano pueden explicar estos mecanismos y complementar así el estudio farmacológico, clínico y social de las adicciones.

Más deseo por menos placer

Para las aproximaciones tradicionales, las adicciones producen una sensación placentera ya que el consumo de las drogas libera el neurotransmisor dopamina que actúa en el sistema de recompensa del cerebro. Sin embargo, un exceso de dopamina producido por el consumo excesivo de una droga producirá un desbalance en la función cerebral y a una alteración en la capacidad de sentir placer,

que llevará a un uso compulsivo. Dado que la liberación de dopamina producida por las drogas es mayor que la que ocurre con las recompensas naturales, las drogas son más adictivas que las recompensas naturales como comer, saciar nuestra sed o tener alguna actividad sexual (NIDA, 2008; Guerrero, 2013).

Sin embargo, es necesario considerar el papel de los factores aprendidos durante el consumo de las drogas como el *craving*, el consumo automático o hábito disparado por las situaciones ambientales de uso. En un modelo complementario a las ideas tradicionales de la adicción, Robinson & Berrige (1993, 2008; Berrige & Kringelbach, 2013; Kringelbach, & Berrige, 2015) han propuesto que el uso de las drogas lleva a una sensibilización del valor de las situaciones asociadas a su consumo produciendo un deseo compulsivo. Este uso continuado de una droga producirá un aumento de la atención a las situaciones que anteceden el consumo de una droga y una motivación patológica por su consumo (*craving*). Esta alteración de la motivación puede persistir por un largo tiempo aún después de haber dejado el consumo de la sustancia adictiva. El aumento de la atención del usuario facilita que las señales que anteceden a las drogas sean asociadas a su consumo y ocurra así el condicionamiento pavloviano con mayor facilidad, generando un EC que genere el consumo automático.

Esta sensibilización afecta también el valor subjetivo que el usuario da a las drogas; las señales ambientales de consumo se convierten así en poderosos disparadores del *craving*, produciendo una respuesta hipersensible al valor subjetivo de las drogas. De esta manera, los contextos ambientales asociados al consumo llevarán a un nuevo contacto con la droga, la cual amplificará los niveles de sensibilización del incentivo, llevando a que el ambiente se convierta en una situación irresistible de consumo y la droga sea sobrevalorada produciéndose un *consumo* repetido y sin control.

De acuerdo con esta idea, las drogas adictivas inicialmente producen una sensación placentera (euforia) que incita a un nuevo consumo, pero con el consumo repetido esta sensación disminuye y el deseo por la droga aumenta, produciéndose entonces con el desarrollo de la adicción una paradoja en la cual las drogas producen un “mayor deseo por un efecto menos placentero” (Robinson, & Berrige, 2015). En esta paradoja, los sistemas cerebrales de la motivación están alterados, pero no así las estructuras que producen placer. De esta manera el deseo por las drogas aumentará desproporcionadamente en relación al estado eufórico que estas producen.

A manera de conclusión

El estudio y definición de la adicción debe considerar los mecanismos psicológicos básicos de aprendizaje y memoria, dada su trascendencia para el desarrollo, mantenimiento y tratamiento de las adicciones. El modelo de condicionamiento de tolerancia y adicción a las drogas resalta la importancia del papel que juegan los estímulos asociados a la administración de una sustancia como un mecanismo básico que subyace no solo al desarrollo de la tolerancia, sino además a otros fenómenos como son la búsqueda, la expectativa y el deseo por las drogas. Y es a su vez complementario con la aproximación fármaco dinámica que considera a la adicción como una enfermedad crónica del cerebro (Koob, et al., 1998; NIDA, 2008)

Por otro lado las propuestas del modelo de sensibilización del incentivo (Robinson & Berrige, 1993, 2008) nos permiten explicar cómo el aprendizaje presente durante el consumo de una droga interactúa con el sistema de recompensa cerebral y produce una motivación de incentivo alterada. Que llevará a un consumo incontrolado casi automático y a la aparición del *craving*.

No obstante, las aproximaciones tradicionales tienden a ignorar la importancia del aprendizaje y la memoria tanto en la adquisición de las adicciones como en su tratamiento (NIDA, 2010). Revisiones recientes (Guerrero, 2013; NIDA, 2008) han señalado la importancia de los factores de riesgo y protección sin tomar en cuenta la importancia de las señales ambientales pre-droga en la adquisición y mantenimiento de las adicciones y por tanto en su tratamiento.

Se ha revisado la propuesta de Siegel (1979, 2003, 2008) como una extensión de la propuesta original de Pavlov (1927) en la que la administración de la droga constituye un ensayo de condicionamiento, donde los estímulos asociados a las administraciones de una droga provocan una RC compensatoria que atenúa progresivamente los efectos de la droga, desarrollando así la tolerancia. Varios estudios con animales confirman la observación de esta RC antagónica a los efectos de las drogas y la investigación de este fenómeno se ha extendido con humanos (Vila, et al., 2013). Por lo que se puede afirmar que existe evidencia empírica robusta de estas ideas que va más allá de ser un supuesto teórico como es el caso de algunas teorías tradicionales de la adicción.

Dentro de esta aproximación, cuando los estímulos asociados a la droga se presentan en ausencia de ésta, se observarían las RC compensatorias. Siegel sugiere que estas respuestas constituyen un aspecto muy importante de los síntomas de retirada y podrían ser un factor signifi-

cativo en la recaída (Siegel, Baptista, Joseph, McDonald, & Weise-Kelly, 2000). Asimismo, estos estímulos pueden motivar la búsqueda por el objeto de la adicción, ya que dichos estímulos adquieren la capacidad de provocar el deseo al ser asociados con la administración de la droga. Las asociaciones repetidas entre los estímulos ambientales y la administración de la droga, llegarán a producir que ante estos estímulos se genere no solo una RC sino además la anticipación o expectativa por la droga. Esta anticipación es capaz de motivar y dirigir la aparición de comportamientos de búsqueda del EI, dándole así a la droga propiedades de incentivo o meta que inicialmente no tenía. Este comportamiento particular de búsqueda dependerá en parte del conocimiento específico de las propiedades agradables o desagradables de las consecuencias de dicho comportamiento. Tal conocimiento puede generar búsqueda o rechazo por un estímulo y, al ser asociado con la situación ambiental en la que ocurre, generará un aprendizaje de incentivo, en el cual las señales ambientales producirán la motivación necesaria para repetir o no el comportamiento de búsqueda (Dickinson & Balleine, 1994). Este aprendizaje es por tanto de vital importancia en el surgimiento de las adicciones y de los comportamientos de búsqueda por drogas que la caracterizan.

El estudio de la adicción y deseo por el consumo de drogas o craving debe considerar los mecanismos básicos de aprendizaje y memoria, dada su trascendencia para el desarrollo, mantenimiento y tratamiento de las adicciones. Como se ha comentado, los ambientes presentes durante el consumo de una droga son responsables en gran parte del deseo de consumo (*craving*), es necesario considerar entonces que este anhelo forma parte de la adicción subjetiva de cada individuo que está asociado a la intensificación del deseo ante las señales de consumo. Por ello es importante enseñar a los consumidores a analizar, y afrontar sus deseos, ya que este anhelo vehemente o *craving* es el responsable del abandono terapéutico y causante de la recaída después de largos periodos de abstinencia. Un fumador retirado evita y conoce lo difícil de controlar su deseo por fumar en ambientes en donde anteriormente lo hacía.

Los factores de riesgo y prevención tradicionales (Guerrero, 2013) no consideran estos factores ambientales ni el craving como una reacción a los estímulos pre-droga. Por lo que constituyen una visión incompleta del fenómeno de la adicción que difícilmente llevará a un tratamiento óptimo de las mismas con un bajo índice de recaídas. Un adicto deberá aprender a confrontar aquellas situaciones o ambientes en las que adquirió la adicción y no solo recibir un tratamiento de desintoxicación o terapia psicológica

en ambientes ajenos a los ambientes cotidianos de uso de la droga. Por lo que los tratamientos fallan cuando el adicto rehabilitado se enfrenta de nuevo a los ambientes asociados a su adicción que le producen un fuerte deseo de consumo y por tanto una recaída. Sin embargo, el estudio y tratamiento actual de las adicciones (NIDA, 2010) rara vez considera la participación de factores derivados del aprendizaje y la memoria, aún y cuando se conozca su trascendencia en el desarrollo, mantenimiento y tratamiento de las adicciones.

La propuesta presentada es una explicación de las adicciones complementaria al punto de vista fármaco-dinámico, y supone un papel central de los procesos asociativos del condicionamiento en el desarrollo, mantenimiento y tratamiento de las adicciones. Así el análisis de los mecanismos asociativos del aprendizaje presentes en las adicciones permiten una visión más completa en torno a los mecanismos responsables del deseo y la adicción a las drogas de la que se ha tenido tradicionalmente, con lo cual se puede aspirar a una mejor comprensión, prevención y tratamiento de los mecanismos, funciones y procesos ligados a la conducta adictiva.

Referencias

- Anton, B., & Leff, P. (2006). A novel bivalent morphine/heroin vaccine that prevents relapse to heroin addiction in rodents. *Vaccine*, 24, 3232-3240. doi:10.1016/j.vaccine.2006.01.047
- Berridge, K.C. (2003). Pleasures of the brain. *Brain and cognition*, 52(1), 106-128. doi:10.1016/S0278-2626(03)00014-9
- Berridge, K., & Kringelbach, M. L. (2013). Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 94-303. doi:10.1016/j.conb.2013.01.017
- Berridge, K., Robinson, T., & Aldridge, W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9, 65-73. doi:10.1016/j.coph.2008.12.014
- Cabrera, R., & Vila, J. (1986). La localización espacial del estímulo condicionado determina la naturaleza de la respuesta condicionada. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 12, 19-32. doi http://dx.doi.org/10.5514/rmac.v1.i1.27055
- Carter, B., & Tiffany, S. (2001). The cue-availability paradigm: the effects of cigarette availability on cue reactivity in smokers. *Experimental, Clinical and Psychopharmacology*, 9, 183-190. doi:http://dx.doi.org/10.1037/1064-1297.9.2.183
- Carter, A., & Wyne, H. (2013). Ethical implications of research on craving. *Addictive Behaviors*, 38, 1593-1599. doi:10.1016/j.addbeh.2012.07.002
- Cocteau, J. (1958). *Opio: diario de una desintoxicación*. México: Letras Vivas.

- Dhawan, A., Kumar, R., Yadav, S., & Tripathi, B. M. (2002). The enigma of craving. *Indian Journal of Psychiatry*, *44*, 138-143.
- Dickinson, A., & Balleine B. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior*, *22*, 1-18. doi: 10.3758/BF03199951
- Drummond, D. C., Litten, R. Z., Lowman, C., & Hunt, W. A. (2000). Craving research: future directions. *Addiction*, *95*, 247-255. doi: 10.1046/j.1360-0443.95.8s2.13.x
- Epstein, L., Caggiula, A., Perkins, K., McKensie, S., & Smith, J. (1991). Conditioned tolerance to the heart rate effects of smoking. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *39*, 15-19. doi:10.1016/0091-3057(91)90390-N
- Goldstein, A., Arrow, L., & Kalman, S.W (1974). *Principles of drug action: The basis of pharmacology*. New York: Wiley.
- Goudie, A., & Emmett-Oglesby, M. W. (1989). *Psychoactive Drugs: Tolerance and Sensitization* (ed. 1989). Clifton NJ: Humana Press.
- Guerrero, M. V. (2013). El cerebro adicto. ¿Cómo ves? *Revista de divulgación científica de la UNAM*, *177*, 10-14.
- Hogarth, L., Balleine, B. W., Corbit, L. H., & Killcross, S. (2013). Associative learning mechanisms underpinning the transition from recreational drug use to addiction. *Annals of the New York Academy of Science*, *1282*, 12-24. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06768.x
- Hogarth, L., & Chase, H. W. (2011). Parallel goal-directed and habitual control of human drug-seeking: implications for dependence vulnerability. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *37*, 261-276. doi: http://dx.doi.org/10.1037/a0022913
- Hogarth, L., Dickinson, A., Brown, C., & Duka, T. (2008). Attention and expectation in human predictive learning: The role of uncertainty. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *6*, 1658-1668. doi: 10.1080/17470210701643439
- Hogarth, L., Dickinson, A., Hutton, S. B., Elbers, N., & Duka, T. (2006). Drug expectancy is necessary for stimulus control of human attention, instrumental drug-seeking behavior and subjective pleasure. *Psychopharmacology*, *185*, 495-504. doi: 10.1007/s00213-005-0287-x
- Hogarth, L., Dickinson, A., Janowski, M., Nikitina, A., & Duka, T. (2008). The role of attentional bias in mediating human drug-seeking behaviour. *Psychopharmacology*, *201*, 29-41. doi: 10.1080/17470210701643439
- Hogarth, L., & Duka, T (2006). Human nicotine conditioning requires explicit contingency knowledge: is addictive behaviour cognitively mediated? *Psychopharmacology*, *184*, 553-566. doi: 10.1007/s00213-005-0150-0
- Koob, G. F., Sanna, P. P., & Bloom, F. E. (1998). Neuroscience of Addiction. *Neuron*, *21*, 467-476. doi:10.1016/S0896-6273(00)80557-7
- Kringelbach, M.L., & Berridge, K.C. (2015). Motivation and pleasure in the brain. En W. Hofmann & L.F. Jordgren (Eds.), *The Psychology of Desire* (pp. 129-145). NY: Guilford press.
- Le, A.D., Poulos, C.X., & Cappel, H. (1979). Conditioned tolerance to the hypothermic effect of ethyl alcohol. *Science*, *206*, 1109. doi: 10.1126/science.493999
- Mackintosh, N. J. (1974). *Psychology of Animal Learning*. NY: Academic Press.
- Mackintosh, N. J. (1994). *Animal learning and cognition*. Nueva York: Academic Press.
- Mansfield J. G., & Cunningham C. L. (1980). Conditioning and extinction of tolerance to the hypothermic effect of ethanol in rats. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, *94*, 962-969. doi:10.1037/h0077824
- Müller, C. P. (2013). Episodic memories and their relevance for psychoactive drug use and addiction. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*, 1-13. doi:10.3389/fnbeh.2013.00034
- National Institute for Drug Abuse -NIDA-. (2008). *Las drogas el cerebro y el comportamiento: La ciencia de la adicción*. Publicación N° 15-5605(S) del centro de Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health) EUA.
- National Institute for Drug Abuse -NIDA-. (2010). *Principios de tratamientos para la drogadicción: Una guía basada en las investigaciones*. Publicación N° 10-4180(S) del centro de Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health) EUA.
- Pavlov, I. (1927). *Conditioned reflexes*. Londres: Oxford University Press. Versión castellana: Los Reflejos condicionados. Madrid: Debate 1997.
- Robinson, T., & Berridge, K., (1993). The neural basic of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, *18*, 247-291. doi:10.1016/0165-0173(93)90013-P
- Robinson, T.E., & Berridge, K.C., (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *363* (1507), 3137-3146. doi:10.1098/rstb.2008.0093
- Robinson, M.J.F., & Berridge, K.C. (2015). Wanting versus needing. En J.D., Wright, *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* (2ª. ed. Vol. 25, pp. 351-356). Oxford: Elsevier.
- Robinson, T., Fischer A.M., Ahuja, A. Lesser, E.N., & Maniates, H. (2015). Roles of “ Wanting “ and “ Liking “ in Motivating Behavior: Gambling, Food, and Drug Addictions. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 1-32. doi: 10.1007/7854_2015_387.
- Rozin, P., Reff, D., Mark, M., & Schull, J. (1984). Conditioned opponent responses in human tolerance to caffeine. *Bulletin of the Psychonomic Society*, *22*, 117-120. doi: 10.3758/BF03333779
- Ruiz, I., Vila, J., & Miranda, F. (2010). El papel de los procesos asociativos en la manifestación de fenómenos relacionados con la adicción a las drogas. *Anuario de Investigación en Adicciones*, *11*, 86-98.
- Siegel, S. (1977). Morphine tolerance acquisition as an associative process. *Journal Experimental Psychology, Animal Behavior Processes*, *3* (1), 1-13. doi: http://dx.doi.org/10.1037/0097-7403.3.1.1

- Siegel, S. (1979). The role of conditioning in drug tolerance and addiction. En: J. D. Keehn, (Ed.). *Psychopathology in animals: Research and treatment implications* (143-168). NY: Academic Press.
- Siegel, S. (1983). Classical conditioning, drug tolerance, and drug dependence. En: Y. Israel, F. B. Glaser, H. Kalant, R.E. Popham, W. Schmidt, & R. G. Smart R (Eds.), *Research Advances in Alcohol and Drug Problems* (Vol. 7, pp. 207-246). NY: Plenum Press.
- Siegel, S. (1999). Drug anticipation and drug addiction. The 1998 H. David Archibald lecture. *Addiction*, 94 (8), 1113-1124. doi: 10.1046/j.1360-0443.1999.94811132.x
- Siegel, S. (2001). Pavlovian conditioning and drug overdose: when tolerance fails. *Addiction, Research and Theory*, 9, 503-513. doi: 10.3109/16066350109141767
- Siegel, S. (2003). Drug tolerance, drug addiction, and drug anticipation. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 296-300. doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.0963-7214.2005.00384.x
- Siegel, S. (2008). Learning and wisdom of the body. *Learning & Behavior*, 36, 242-252. doi: 10.3758/LB.36.3.242
- Siegel, S., Baptista, M. A. S., Kim, J. A., McDonald, R. V., & Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology: The associative basis of tolerance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8, 276-293. doi:10.1037//1064-1297.8.3.276
- Siegel, S., Hinson, R.E., & Krank, M. D. (1979). Modulation of tolerance to the lethal effect of morphine by extinction. *Behavioral Neural Biology*, 25, 257-262. doi:10.1016/S0163-1047(79)90610-1
- Siegel, S. & Ramos, B. (2002). Applying laboratory research: Drug anticipation and the treatment of drug addiction. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10 (3), 162-183. doi: 10.1037//1064-1297.10.3.162
- Subkov, A. A., & Zilov, G. N. (1937). The role of conditioned reflex adaptation in the origin of hyperergic reactions. *Bulletin de Biologie et de Médecine Expérimentale*, 4, 294-296.
- Tiffany, S. T. (1998). Is craving the source of compulsive drug use? *Journal of Psychopharmacology*, 12, 23-30. doi: 10.1177/026988119801200104
- Vila, C.J. (1989). Death by pentobarbital mediated by Pavlovian conditioning. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 32, 365-366. doi:10.1016/0091-3057(89)90257-8
- Vila, J. (2015). *El craving o las "ganas locas"*. *Gaceta Iztacala, UNAM*, 477, 10.
- Vila, J., & Ruiz-García, R. I. (2010). Mecanismos básicos de aprendizaje y consumo de drogas. *Ciencia y Desarrollo*, 36(240), 26-31.
- Vila, J., Ruiz, R. I., Trejo, F., & Miranda, F. (2013). Participación de factores de condicionamiento Pavloviano en el desarrollo de la tolerancia a los efectos cardiovasculares producidos por la nicotina del tabaco. *Revista de Psicología*, 22, 13-21. doi: 10.5354/0719-0581.2013.27715
- Wise, R. A. (1996). Addictive Drugs and Brain Stimulation Reward. *Annual Review of Neuroscience*, 19, 319-340. doi: 10.1146/annurev.ne.19.030196.001535