

Reinstauración de la tolerancia al etanol: la función del contexto

Reinstatement of ethanol tolerance: The role of the context

Gonzalo Miguez^a, Gabriel Martínez^b y Ronald Betancourt^b

^a State University of New York - Binghamton, Binghamton, Estados Unidos ^b Universidad de Chile, Santiago, Chile

Resumen

En esta investigación se estudió la reinstauración de la tolerancia al efecto atáxico del etanol en tres grupos de ratas. Para todos los sujetos un estímulo visual (i.e., estímulo condicionado; EC) fue pareado en repetidas ocasiones con el efecto de una dosis de etanol (i.e., estímulo incondicionado, EI). Luego, los sujetos recibieron ensayos no pareados del EC con el fin de extinguir la asociación EC-EI formada en la fase previa. Posterior a la extinción, un grupo recibió una presentación no pareada del EI en el contexto de extinción, un segundo grupo recibió una presentación no pareada del EI en un contexto novedoso, y el tercer grupo no recibió presentaciones del EI. Finalmente, se evaluó la respuesta de tolerancia al efecto atáxico del etanol en ensayos de readquisición. Los datos obtenidos demuestran que la administración no señalada del efecto del etanol en el organismo reinstaura la respuesta de tolerancia anteriormente extinguida, y que el contexto donde se realiza la administración influye en la magnitud de la reinstauración de la respuesta condicionada de tolerancia. Estos datos, juntos con otros de experimentos previos, arrojan luces sobre los mecanismos que producen recaídas en terapias de exposición a claves.

Palabras clave: alcohol, adicción, condicionamiento Pavloviano, tolerancia a las drogas, reinstauración.

Abstract

The reinstatement of the ataxic effect of ethanol was studied in three groups of rats. All subjects received a visual stimulus (i.e., conditioned stimulus, CS), paired in repeated occasions with the effect of an ethanol dose (i.e., unconditioned stimulus, US). Then, all subjects received unpaired presentations of the CS aimed at extinguishing the CS-US association formed in the previous phase. After extinction, one group received an unpaired presentation of the US in the extinction context, a second group received an unpaired presentation of the US in a new context, and a third group did not receive US presentations. Finally, the tolerance response to the ataxic effect of ethanol was assessed in reacquisition trials. The results show that a non-signaled administration of ethanol is efficient in reinstating an extinguished tolerance response, and that the context in which the ethanol is administered determines the magnitude of the reinstated conditioned response. This study, together with previous data, helps to understand the mechanisms of relapse in cue exposure therapies.

Keywords: alcohol, addiction, Pavlovian conditioning, drug tolerance, reinstatement.

La presente investigación fue desarrollada en el Laboratorio de Aprendizaje de la Universidad de Chile. Los autores agradecen a Natham Aguirre, Daniel Alarcón, Javier Bustamante, Margarita Bórquez, Armando Enríquez y Marion Inostroza por su colaboración en la ejecución del experimento.

Contacto: G. Miguez, State University of New York at Binghamton, Binghamton, NY, 13902-6000, United States of America. gmiguez1@binghamton.edu

Cómo citar este artículo:

Miguez, G., Martínez, G. y Betancourt, R. (2013). Reinstauración de la tolerancia al etanol: la función del contexto. *Revista de Psicología*, 22(1), 4-12. doi: 10.5354/0719-0581.2013.27712

Introducción

Estudios de condicionamiento Pavloviano han aportado evidencia empírica que permite explicar la adquisición y mantenimiento de las conductas adictivas. De entre estos estudios, varios investigadores se han enfocado en evaluar el rol que tiene este tipo de aprendizaje sobre la tolerancia a las drogas (e.g., Crowell, Hinson y Siegel, 1981; Goodison y Siegel, 1995; Larson y Siegel, 1998; MacRae y Siegel, 1997; Ramos, Siegel y Bueno, 2002; Trujillo, De la Fuente y Vila, 1995).

La tolerancia es entendida como la disminución del efecto de una misma cantidad de droga tras repetidas administraciones, o bien la necesidad de aumentar la cantidad de droga para obtener el mismo efecto inicial (Crowell et al., 1981). El desarrollo de la respuesta de tolerancia es entendido desde el condicionamiento Pavloviano a través de adquisición de respuestas condicionadas (RC) que permiten compensar los efectos de la droga en el organismo, de manera que la administración de una droga se analiza como un ensayo de asociación entre eventos donde el efecto de la droga pasa a ser el evento significativo (i.e., estímulo incondicionado; EI), y los eventos que acompañan a la droga, es decir, aquellos eventos que ayudarían a predecir el EI, serían los estímulos condicionados (EC) (Ramsay y Woods, 1997; Siegel, 1999). En este tipo de análisis los procesos compensatorios al efecto de la droga son provocados por claves que en el pasado fueron pareadas con los efectos de la misma. Por ejemplo, se ha comprobado que las claves existentes durante la administración de etanol provocan respuestas condicionadas compensatorias, contrarrestando así sus efectos atáxicos (e.g., Betancourt, Inostroza y Laborda, 2008; Larson y Siegel, 1998; White, Roberts y Best, 2002). Más específicamente, en estos estudios se evalúa la coordinación motora (ataxia) de sujetos experimentales (usualmente ratas), a los que se les administra repetidamente etanol en presencia de una clave (e.g., luz y/o sonido). La coordinación motora es medida determinando el grado de inclinación (i.e., grado del ángulo entre el horizonte y el plano en que se ha colocado a la rata) en el cual el sujeto ha perdido la coordinación y equilibrio. Inicialmente, la coordinación motora de las ratas se deteriora luego de la administración de etanol. Después de algunos ensayos, la coordinación motora (en presencia de la luz y/o sonido) se va recuperando, incluso hasta que no se evidencian diferencias con la coordinación motora en estado de sobriedad. Sin embargo, si la coordinación motora es medida en ausencia de las claves presentes durante la administración, se observa nuevamente un deterioro. Esto indica que las claves (luz y/o sonido) funcionan como EC, provocando respuestas condicionadas (RC) que compensan el deterioro en la coordinación motora provocado por el etanol.

La relación entre tolerancia a las drogas y asociaciones Pavlovianas es sustentada, además, en la evidencia de que manipulaciones que afectan las asociaciones entre eventos también afectan la tolerancia asociativa. Los estímulos condicionados a la droga se ven influidos, por ejemplo, por procedimientos de extinción (Crombag y Shaham, 2002; MacRae y Siegel, 1997), renovación (Betancourt, Corada, et al., 2008), inhibición externa (Siegel, Baptista, Kim, McDonald y Weise-Kelly, 2000; Siegel y Ramos, 2002), pre-exposición al EC (Goodinson y Siegel, 1995), modulación (Betancourt, Inostroza et al., 2008; Ramos et al., 2002), ensombrecimiento (Walter y Riccio, 1983), bloqueo (Dafters, Hetherington, y McCartney, 1983), competencia de claves interoceptivas y exteroceptivas (Betancourt, Díaz y Quezada, 2008), y transferencia Pavlovianas-instrumentales (Quezada, Alarcón, Miguez y Betancourt, 2009), entre otros.

De estos fenómenos, la extinción Pavloviana adquiere fundamental relevancia debido a sus posibles aplicaciones como tratamiento de la conducta adictiva. En un diseño de extinción las presentaciones repetidas de las claves asociadas a los efectos de la droga, sin ser pareados con estos, provoca un decremento en la tolerancia asociativa. De esta manera las respuestas compensatorias condicionadas al efecto de la droga serían atenuadas y la tolerancia disminuiría. En términos aplicados, estos hallazgos han contribuido al desarrollo de la terapia de exposición a claves en donde se entiende el exponer a los pacientes a claves asociadas al consumo de drogas como parte de una estrategia de intervención a conductas adictivas (e.g., Drummond, Tiffany, Glautier y Remington, 1995).

Este tipo de intervenciones se nutre de investigaciones básicas orientadas al estudio de los mecanismos específicos que cada droga produce. Por ejemplo, en relación con la dependencia al alcohol, investigaciones que buscan la extinción de la tolerancia al efecto hipotérmico del etanol (e.g., Crowell et al., 1981; Lê, Poulos y Cappell, 1979), al igual que la extinción de la tolerancia al efecto atáxico del etanol (Larson y Siegel, 1998), resultan importantes puesto que acentúan la incorporación de evidencia experimental en tratamientos conductuales (ver Laborda, 2009; Laborda, Miguez, Polack y Miller, 2012).

Con respecto al fenómeno de extinción, se ha encontrado otras preparaciones de condicionamiento clásico (e.g., miedo condicionado, aversión condicionada al sabor, entre otras), que determinadas manipulaciones del EC o el EI pueden provocar la recuperación de respuestas condicionadas extinguidas. Entre estos fenómenos hallamos que una demora entre los ensayos de extinción y el test provoca una recuperación de la respuesta extinguida (recuperación espontánea; e.g., Brooks y Bouton 1994; Pavlov, 1927; Robbins, 1990); que una respuesta extinguida es rápidamente readquirida

(rápida readquisición: e.g., Napier, Macrae y Kehoe, 1992; Ricker y Bouton, 1996; Wiedemann y Kehoe, 2003); que un cambio de contexto entre los ensayos de extinción y el test renueva la respuesta extinguida (renovación; e.g., Bouton y King, 1983; Rauhut, Thomas y Ayres, 2001); y que la presentación del EI antes del ensayo de prueba provoca una reinstauración de la respuesta extinguida (reinstauración; e.g., Bouton y Bolles, 1979; Pavlov, 1927; Rescorla y Heth, 1975).

De especial importancia para la presente investigación son los hallazgos acerca del fenómeno de reinstauración, el cual se refiere al retorno de la respuesta extinguida luego de la extinción si el sujeto es re-expuesto al EI (Rescorla y Heth, 1975). La evidencia sugiere que este fenómeno se da solo si el EI es presentado en el mismo contexto en el cual la asociación a ser reinstaurada fue extinguida (Bouton, 1994, 2004). De esta manera, si la presentación del EI se lleva a cabo en un contexto irrelevante, no se produce reinstauración cuando el EC es testeado luego de la presentación aislada del EI (e.g., Baker, Steinwald y Bouton, 1991; Bouton, 1984; Bouton y King, 1983; Frohardt, Guarraci y Bouton, 2000; García-Gutiérrez y Rosas, 2003; Wilson, Brooks y Bouton, 1995). El fenómeno de reinstauración se ha podido observar en distintas preparaciones dentro del condicionamiento clásico, como por ejemplo, en el aprendizaje de claves odoríficas en ovejas (Gelez, Archer, Chesneau, Campan y Fabre-Nys, 2004), en el condicionamiento al miedo en ratas (Richardson y Duffield, 1999) y en humanos (LaBar y Phelps, 2005), y en aprendizaje causal en humanos (García-Gutiérrez y Rosas, 2003, Vila y Rosas, 2001).

A pesar de que la reinstauración ha sido estudiada en otros paradigmas de condicionamiento Pavloviano, hasta el momento no existe evidencia acerca de la participación del fenómeno de reinstauración en la tolerancia a las drogas, específicamente al etanol. Si se considera la tolerancia, en parte, como un fenómeno asociativo, es entonces de esperar que los fenómenos de recuperación de respuesta luego de la extinción, como lo es la reinstauración, estén también implicados en ella. Específicamente, se espera que la presentación de una dosis de etanol en ausencia del EC que la predice genere una reinstauración de la tolerancia al etanol.

Experimento

La presente investigación se abocó específicamente a indagar si se puede reinstaurar la respuesta de tolerancia al etanol extinguida, por medio de una presentación no pareada del EI antes de la sesión de prueba (i.e., test), y si la reinstauración de la respuesta de tolerancia depende del contexto donde se presenta el EI. Para esto se ocuparon tres grupos

de ratas (R-S [Grupo Reinstauración Contexto-Similar], R-D [Grupo Reinstauración Contexto-Diferente], y NoR [Grupo No Reinstauración]) a los cuales se les midió la respuesta de coordinación motora frente al efecto atáxico del etanol en un plano de deslizamiento (Larson y Siegel, 1998). El diseño experimental está representado en la tabla 1. El Grupo R-S se utilizó para determinar si es posible observar el fenómeno de reinstauración de la respuesta de tolerancia asociativa a los efectos del etanol; el Grupo R-D para determinar si un cambio de contexto durante la fase de reinstauración disminuye el efecto de reinstauración de la respuesta de tolerancia; y el Grupo NoR se utilizó como un grupo control para medir la extinción Pavloviana del EC.

Tabla 1

Diseño experimental

| Grupo | Adquisición | Extinción | Reinstauración | Test Reinstauración/ Extinción |
|-------|----------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| R-S | 21 (EC-EI) _{Ctx1} | 9 (EC-) _{Ctx1} | 1 (EI) _{Ctx1} | (EC-EI) _{Ctx1} |
| R-D | 21 (EC-EI) _{Ctx1} | 9 (EC-) _{Ctx1} | 1 (EI) _{Ctx2} | (EC-EI) _{Ctx1} |
| NoR | 21 (EC-EI) _{Ctx1} | 9 (EC-) _{Ctx1} | | (EC-EI) _{Ctx1} |

Nota: EC = fotoestimulador; EI = efecto del etanol en el organismo.

Ctx1 = Contexto 1; Ctx2 = Contexto 2. Los números que anteceden el paréntesis se refieren al número total de ensayos en esa fase.

Método

Sujetos. Los sujetos fueron 27 ratas albinas machos (Wistar), sin experiencia previa, de aproximadamente 90 días de edad y un peso entre los 220 y 270 grs. Las ratas fueron mantenidas en jaulas individuales, con agua y alimentación libre. Los sujetos se dividieron aleatoriamente en tres grupos ($n_s = 9$; Grupo R-S, Grupo R-D, Grupo NoR).

Aparatos.

Plano de deslizamiento. El plano de deslizamiento es un instrumento diseñado para medir la respuesta atáxica en ratas (Larson y Siegel, 1998). Este consiste en un callejón de Plexiglás de 60 cm. de largo, 18 cm. de ancho y 30 cm. de alto, abierto por arriba y sujetado por un lado con bisagras a una superficie horizontal. Una manivela y un sistema de polea son operados para alzar el lado sin bisagras del callejón. La inclinación aumenta aproximadamente ocho grados por vuelta de la manivela y la elevación ocurre aproximadamente a cuatro grados por segundo. Un transportador situado en el lado con bisagra del callejón indica el ángulo de inclinación del plano. El instrumento permite la medición del grado de deslizamiento, consistente en el ángulo de inclinación en que la rata se comienza a deslizar en el plano de deslizamiento.

Estímulos. Como EI se usó el efecto atáxico de una administración intraperitoneal de etanol al 99%, en una solución al 20% en suero fisiológico. La dosis por sujeto a utilizar fue de 2 grs. de etanol por kilogramo de peso (esta dosis es similar a la utilizada por Larson y Siegel [1998] en sus estudios de etanol con ratas). El EC fue un fotoestimulador halógeno. El fotoestimulador usaba un tubo de Xenón que generaba 10- μ s flashes a 6 Hz, el cual fue situado 50 cm. por sobre el del plano de deslizamiento.

Contextos. Se utilizaron dos contextos. Ambos contextos incluyeron un plano de deslizamiento, sin embargo ellos difirieron en otras características. El Contexto 1 fue iluminado por una luz blanca indirecta y el Contexto 2 por luz roja de 50 watts, que se colocó en el extremo distal del plano inclinado por la parte exterior. Adicionalmente, en este contexto se presentó un tono constante (400 Hz, 70 dB [C]) y una clave odorífera (un puff de aerosol Glade fragancia lavanda).

Procedimiento.

Fase de aclimatación al procedimiento de administración. En los días 1-20 todos los sujetos recibieron una cantidad de suero fisiológico equivalente a la cantidad de etanol administrada en la fase de tolerancia mediante una inyección intraperitoneal. Luego, los sujetos fueron colocados inmediatamente en el plano de deslizamiento, donde permanecieron por 6 minutos. Dentro de este plazo, el plano de deslizamiento se elevó a los 4 y 6 minutos luego de la inyección, con el fin de mantener las condiciones experimentales estables a lo largo de la investigación. Se realizaron dos ensayos por día. El procedimiento de administración corresponde a todo el proceso, que va desde el tomar al sujeto desde su jaula, desinfectar la zona abdominal, inyectarlo y colocarlo en el plano de deslizamiento. Esta fase se orientó a disminuir la probabilidad de que el procedimiento de administración del etanol se convirtiera en un EC.

Fase de registro de la línea base. En el día 21 todos los sujetos fueron expuestos al Contexto 1 en tres ocasiones para determinar una línea base sin etanol. Esta consistió en la medición de la respuesta de coordinación motora mediante el grado de deslizamiento de cada sujeto, en ausencia del efecto del etanol. Esta medición se realizó en dos momentos (a los 4 y 6 minutos), luego de una administración de solución salina. La sesión terminó después de la última medición.

Fase de adquisición. En los días 22-42 todos los sujetos fueron sometidos a 21 ensayos de asociación en el Contexto 1. Los sujetos recibieron administraciones diarias de una dosis de etanol, y se los colocó inmediatamente en el

contexto de entrenamiento junto con el EC, siendo expuestos a ellos durante 6 minutos. Se realizaron mediciones de la respuesta de coordinación motora a los 4 y 6 minutos, midiendo el nivel de desarrollo de la tolerancia a los efectos atáxicos del etanol. La duración de cada ensayo fue de 6 minutos. La primera medición con etanol se registró como referencia para observar la respuesta de coordinación motora a través del grado de deslizamiento de cada sujeto en el plano de deslizamiento en presencia del efecto del etanol (EI) y en ausencia de las respuestas condicionadas compensatorias (RCC).

Fase de extinción. En los días 43-45 todos los sujetos recibieron entrenamiento de extinción, que consistió en tres ensayos no reforzados diarios, durante tres días consecutivos. Los ensayos consistieron en la administración de solución salina y presentación del EC, durante 6 minutos en el Contexto 1.

Fase de reinstauración. En el día 46 los Grupos R-D y R-S fueron sometidos a un ensayo de reinstauración. Para el Grupo R-D se presentó el EI en un nuevo contexto (Contexto 2), mientras que para el Grupo R-S el EI se presentó en el mismo contexto en donde se realizó la Fase de adquisición y la Fase de extinción (Contexto 1). Se administró una inyección intraperitoneal de etanol a cada sujeto y se le colocó inmediatamente al contexto correspondiente en donde se realizaron dos mediciones a los minutos 4 y 6, con el objeto de mantener constante las condiciones de la Fase de adquisición, extinción y posterior prueba. El EC no fue presentado en esta fase. La sesión finalizó luego de la última medición. El Grupo NoR no fue manipulado durante esta fase.

Test. En el día 47 la respuesta atáxica en presencia del EC y el EI de todos los sujetos fue evaluada dos veces (minutos 4 y 6 luego de la inyección de etanol). Cada sujeto recibió una inyección intraperitoneal de etanol y se le colocó en el Contexto 1 por 6 minutos. Esta medición constituyó una prueba de extinción para el Grupo NoR y una prueba de reinstauración para los Grupos R-S y R-D. En este ensayo de prueba, la administración de etanol presumiblemente permite ser sensible a los efectos de los tratamientos experimentales de reinstauración. En estricto rigor, se midió el potencial de la reinstauración en un ensayo de readquisición, debido a que se ha presentado el EC y el EI de la misma manera que en los ensayos de adquisición.

Resultados

Los siguientes análisis se realizaron a partir de los promedios de desempeño de las dos mediciones por ensayo de cada

sujeto relativo al grado de deslizamiento de cada sujeto. Se estableció un nivel de confianza de 95% para la significación estadística. Dos sujetos del Grupo R-D fallecieron durante el experimento y fueron eliminados de todo análisis.

Un análisis de varianza (ANOVA) realizado con los datos de la línea base no mostró diferencias entre los grupos, $F(2, 22) = 0.61, p = .55, MSE = 4.40$. De manera similar, no hubo diferencias al comparar los grupos respecto a la primera administración de etanol, $F(2, 22) = 0.05, p = .94, MSE = 14.74$. Como muestra la figura 1, los sujetos incrementaron el grado en que se comenzaban a deslizar durante la fase de adquisición, lo cual es confirmado por un ANOVA mixto (con sesiones de adquisición como variable intra-sujeto y grupos como variable inter-sujetos), el cual encontró un efecto significativo de días de adquisición, $F(20, 440) = 82.64, p < .01, MSE = 27.10, f$ de Cohen = 2.55, pero no un efecto de grupos, $F(2, 22) = 1.29, p = .29, MSE = 74.10$, o interacción entre estos factores $F(20, 440) = 0.99, p = .48, MSE = 27.10$. Adicionalmente, el comportamiento de los grupos no fue significativamente diferente en el último ensayo de adquisición, $F(2, 22) = 1.38, p = .27, MSE = 11.29$. De estos resultados se infiere que todos los grupos adquirieron niveles similares de tolerancia al etanol.

Una comparación antes-después, usando el grado de deslizamiento en el último ensayo de adquisición y el test de extinción para el Grupo NoR confirmó una reducción significativa en la respuesta de coordinación motora indicando que el tratamiento de extinción fue efectivo (ver figura 2), $t(8) = 11.43, p < .01, d$ de Cohen = 5.76. Debido a que la medición de la extinción de la tolerancia al etanol involucra la presentación del EC ante el efecto de la droga (EI), esto resulta en un ensayo de readquisición, lo cual contaminaría un posterior test de reinstauración. Debido a esta dificultad, se utilizó el desempeño del Grupo NoR como un control para comparar el desempeño en el test de reinstauración para los Grupos R-S y R-D. Como se observa en la figura 3 y confirma un ANOVA, ambos grupos, R-S y R-D, mostraron un desempeño superior en el test de reinstauración que el desempeño del Grupo NoR en el test de extinción, $F(2, 22) = 42.15, p < .01, MSE = 21.48, f$ de Cohen = 1.93. Un ANOVA mixto 2 x 2 entre los grupos R-D y R-S y tomando como variable intra-sujeto el desempeño en el último ensayo de adquisición y el en el test de reinstauración observó una interacción significativa $F(1, 14) = 5.44, p = .03, MSE = 23.99, f$ de Cohen = 0.52, y un efecto entre las dos sucesivas mediciones, $F(1, 14) = 14.17, p < .01, MSE = 23.99, f$ de Cohen = 0.90. Sin embargo, no se observó un efecto de grupos entre estas dos mediciones, $F(1, 14) = 2.14, p = .16, MSE = 11.10$. Comparación planeadas derivadas del ANOVA de medidas

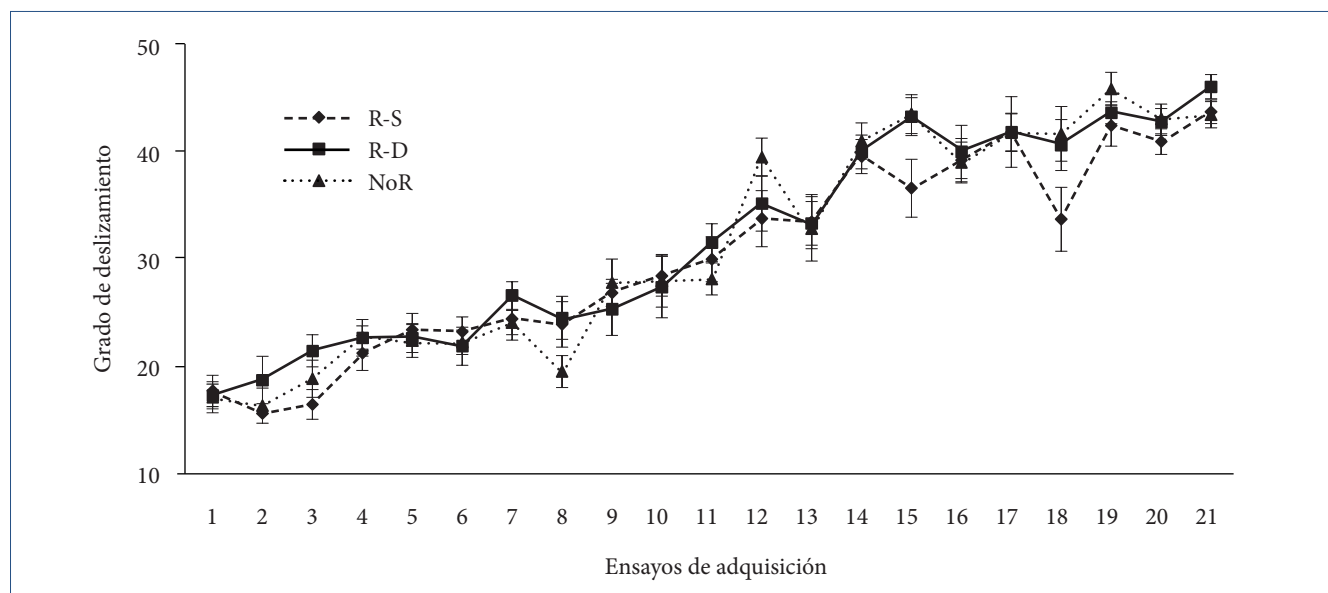


Figura 1. Grado de deslizamiento promedio de los grupos durante la fase de adquisición. Las barras de error representan el error estándar de la media.

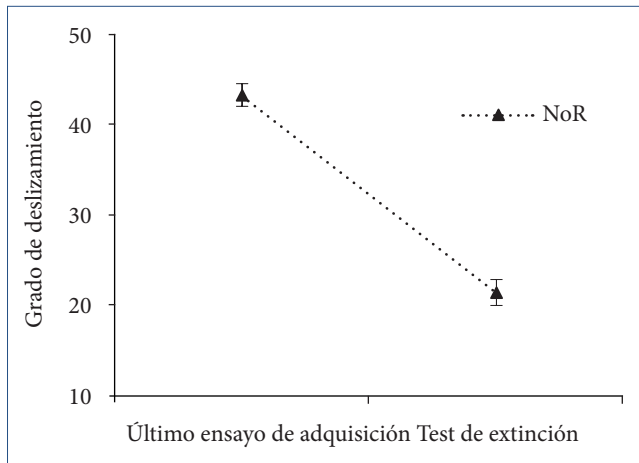


Figura 2. Grado de deslizamiento promedio del Grupo NoR en el último día de la fase de adquisición y en el test de extinción. Las barras de error representan el error estándar de la media.

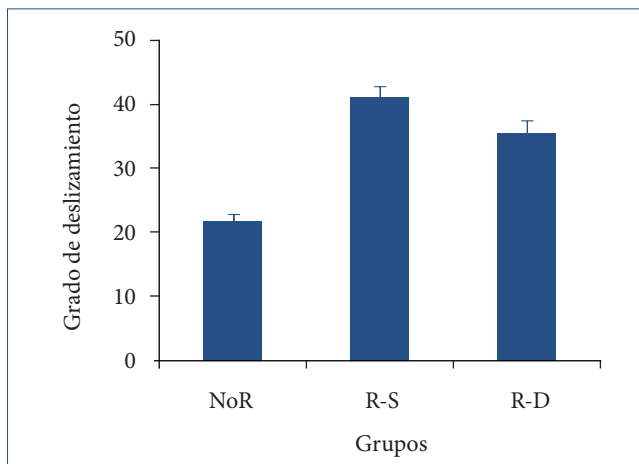


Figura 3. Grado de deslizamiento promedio de los grupos. Para el Grupo NoR se refiere al test de extinción. Para los Grupos R-S y R-D se refiere al test de reinstauración. Las barras de error representan el error estándar de la media.

repetidas se realizaron para contrastar si el cambio de contexto afecta a la reinstauración. Se observó mayor tolerancia en el Grupos R-S relativo al Grupo R-D en el test de reinstauración, $F(1, 14) = 5.30, p = .03, MSE = 25.06$, indicando que el contexto en que se realiza el ensayo no reforzado del EI determina el nivel de reinstauración de la tolerancia al etanol. No se observaron diferencias en el grado de deslizamiento entre el último ensayo de adquisición y el test de reinstauración en el Grupo R-S, $F(1, 14) = 1.17, p = .29, MSE = 23.99$, indicando que en

este grupo la reinstauración de la respuesta de tolerancia fue completa, pero sí se observaron diferencias en el Grupo R-D, $F(1, 14) = 16.52, p < .01, MSE = 23.99$, lo que indica que la reinstauración en este grupo fue incompleta.

Discusión y conclusiones

Los resultados obtenidos aportan evidencia a la explicación asociativa del fenómeno de la tolerancia al etanol, lo que es consistente con los hallazgos de otras investigaciones (e.g., Siegel et al., 2000; White et al., 2002). De igual manera, con respecto a la extinción de la tolerancia al etanol, los resultados son similares a los encontrados en la literatura (e.g., Betancourt, 2006; Larson y Siegel 1998). Más importante, el fenómeno de reinstauración fue demostrado en la tolerancia asociativa, tal como se ha observado en otras preparaciones (e.g., García-Gutiérrez y Rosas, 2003; LaBar y Phelps, 2005; Vila y Rosas, 2001), ratificando la generalidad de las leyes de aprendizaje y de los fenómenos de recuperación de la respuesta extinguida. La reinstauración de la respuesta de tolerancia implica que la presentación aislada del efecto del etanol en el organismo, producido por una inyección intraperitoneal de etanol, provocó la recuperación de la respuesta de tolerancia extinguida. Adicionalmente, la reinstauración de la respuesta de tolerancia al etanol reinstaurada fue más intensa cuando el EI fue presentado en el mismo contexto que se utilizó para medir la reinstauración.

Estos resultados son inconsistentes con los modelos que predicen que la reinstauración de una RC es específica al contexto de presentación del EI (Baker et al., 1991; Bouton, 1984; Bouton y Bolles, 1979; Bouton y King, 1983; Frohardt et al., 2000; Wilson et al., 1995). La diferencia entre los resultados del Grupo NoR con los de los Grupos R-D y R-S apunta a que la mera re-exposición al EI es suficiente para generar el fenómeno de la reinstauración. Sin embargo, para que la RC se reinstaure completamente es necesario que el EC sea medido en un contexto relevante, es decir, en el contexto en el cual el EI ha sido re-expuesto. Esto se puede explicar a través de un condicionamiento del contexto, es decir, después de que la extinción ha ocurrido se puede condicionar el contexto mediante la presentación del EI solo por unos pocos minutos. Este condicionamiento contextual tiene como resultado la recuperación de la respuesta condicionada al estímulo extinguido (Bouton y Bolles, 1979; para una discusión sobre el rol del contexto en el fenómeno de reinstauración ver García-Gutiérrez y Rosas, 2003). Presumiblemente, la reinstauración observada en el Grupo R-D, significativamente menor que la del Grupo R-S, se puede entender como un efecto de generalización entre los contextos.

Al clasificar la reinstauración como un fenómeno de recuperación de respuestas se podría hipotetizar que manipulaciones que pueden prevenir otros fenómenos de recuperación también podrían afectar la reinstauración. Se ha señalado, por ejemplo, que la renovación se ve retardada si es que la extinción es llevada a cabo en múltiples contextos (e.g., Chelonis, Calton, Hart y Schachtman, 1999; Glautier, Elgueta, y Nelson, en prensa; Gunther, Denniston y Miller 1998; Laborda y Miller, 2013; pero ver Betancourt, Corada et al., 2008; Bouton, García-Gutiérrez, Zilski, y Moody, 2006), o si se realizan ensayos masivos de extinción (e.g., Denniston, Chang y Miller, 2003; Laborda y Miller, 2013), o si la extinción se realiza en presencia de múltiples claves (Glautier y Elgueta, 2009), o si los ensayos y sesiones de extinción se distribuyen en el tiempo (e.g., Laborda, Miguez y Miller, 2013; Miguez, Witnauer, Laborda y Miller, en prensa; Urcelay, Wheeler y Miller, 2009; para una revisión de esta y otras estrategias para prevenir recaídas ver Laborda, McConnell y Miller, 2011). En la actualidad pocos estudios se han enfocado a la reducción del fenómeno de reinstauración. En uno de ellos, García-Gutiérrez, Rosas y Nelson (2005), usando humanos, reportaron que un elevado número de ensayos de interferencia redujo la reinstauración de las evaluaciones en juicios causales.

Los resultados de la presente investigación son de relevancia para el tratamiento de las conductas adictivas. Siegel y Ramos (2002) han señalado la relación que existe entre los resultados de investigaciones básicas con los tratamientos clínicos de las adicciones. Por ejemplo, ha sido ampliamente

reconocido que los procesos de desintoxicación y abstinencia física no son los mayores impedimentos del tratamiento efectivo de abuso de drogas, si no que el problema es la recaída que sigue a la terminación de la crisis de la abstinencia (Siegel, 1999). Este artículo evidencia cómo la mera exposición a la droga puede provocar una recaída.

El reconocimiento de los efectos evocativos de los estímulos asociados a la droga ha alentado el desarrollo de tratamientos que incorporan exposición sistemática a estos estímulos (ver Drummond et al., 1995; Siegel, 1999), lo que se ha llamado tratamiento de exposición a las claves, que corresponde, en simples palabras, a un procedimiento de extinción Pavloviana. Si consideramos los resultados de la presente investigación es de esperar, entonces, que luego de un tratamiento efectivo de exposición a las claves asociadas al consumo, este fracase si es que el sujeto se ve sometido solo a una nueva administración de la droga. Es decir, esta nueva exposición provocaría una reinstauración de la respuesta de tolerancia frente a la droga en cuestión, y por lo tanto el paciente podría recaer a la conducta adictiva. Sin embargo, la estabilidad de esta reinstauración no es clara y su re-extinción no ha sido aún evaluada.

Además, de acuerdo a los resultados encontrados en este estudio, es importante señalar como proyección que dicha recaída no tendría la misma intensidad si la administración de la sustancia luego del tratamiento terapéutico es llevada a cabo en un contexto que no se encuentre asociado al consumo de la sustancia, ya sea porque es novedoso o porque se han extinguido sus propiedades excitatorias.

Referencias

- Baker, A. G., Steinwald, H. y Bouton, M. E. (1991). Contextual conditioning and reinstatement of extinguished instrumental responding. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 43B, 199-218.
- Betancourt, R. (2006). Condicionamiento clásico y drogas. Modulación de los procedimientos de extinción a la tolerancia y síntomas de abstinencia al etanol en ratas. En C. Descouvieres (Ed.), *Tesis doctorales en Psicología* (pp. 69-107). Santiago, Chile: Praxis.
- Betancourt, R., Corada, L., Dominichetti, J., Laborda, M., Martínez, G. y Miguez, G. (2008). Efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de la tolerancia asociativa al etanol. *Psicothema*, 20, 285-289.
- Betancourt, R., Díaz, C. G. y Quezada, V. (2008). Competencia entre claves interoceptivas y exteroceptivas en el desarrollo de la tolerancia al etanol en ratas. *Psicothema*, 20, 807-811.
- Betancourt, R., Inostroza, M. y Laborda, M. A. (2008). Modulación contextual de la tolerancia asociativa al etanol. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 40, 243-257.
- Bouton, M. E. (1984). Differential control by context in the inflation and reinstatement paradigms. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 10, 56-74. doi:10.1037/0097-7403.10.1.56
- Bouton, M. E. (1994). Conditioning, remembering, and forgetting. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20, 219-231. doi:10.1037/0097-7403.20.3.219
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, 11, 485-494. doi:10.1101/lm.78804
- Bouton, M. E. y Bolles, R. C. (1979). Role of conditioned contextual stimuli in reinstatement of extinguished fear. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Process*, 5, 368-378. doi:10.1037/0097-7403.5.4.368
- Bouton, M. E., García-Gutiérrez, A., Zilski, J. y Moody, E. W. (2006). Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse. *Behaviour Research and Therapy*, 44(7), 983-994. doi:10.1016/j.brat.2005.07.007
- Bouton, M. E. y King, D. A. (1983). Contextual control of the extinction of conditioned fear: Tests for associative value of the context. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 9, 248-265. doi:10.1037/0097-7403.9.3.248

- Brooks, D. C. y Bouton, M. E. (1994). A retrieval cue for extinction attenuates response recovery (renewal) caused by a return to the conditioning context. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20, 366-379. doi:10.1037/0097-7403.20.4.366
- Chelonis, J. J., Calton, J. L., Hart, J. A. y Schachtman, T. R. (1999). Attenuation of the renewal effect by extinction in multiple contexts. *Learning and Motivation*, 30, 1-14. doi: 10.1006/lmot.1998.1022
- Crombag, H. S. y Shaham, Y. (2002). Renewal of drug seeking by contextual cues after prolonged extinction in rats. *Behavioral Neuroscience*, 116, 169-173. doi:10.1037/0735-7044.116.1.169
- Crowell, C. R., Hinson, R. E. y Siegel, S. (1981). The role of conditional drug response in tolerance to the hypothermic effect of ethanol. *Psychopharmacology*, 73, 51-54. doi: 10.1007/BF00431101
- Dafters, R., Hetherington, M. y McCartney, H. (1983). Blocking and sensory preconditioning effects in morphine analgesic tolerance: Support for a Pavlovian conditioning model of drug tolerance. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 35B, 1-11.
- Denniston, J., Chang, R. y Miller, R. R. (2003). Massive extinction treatment attenuates the renewal effect. *Learning and Motivation*, 34, 68-86. doi:10.1016/S0023-9690(02)00508-8
- Drummond, D. C., Tiffany, S. T., Glautier, S. y Remington, B. (1995) *Addictive behavior: Cue exposure theory and practice*. West Sussex: John Wiley & Sons.
- Frohardt, R. J., Guarraci, F. A. y Bouton, M. E. (2000). The effects of neurotoxic hippocampal lesions on two effects of context after fear extinction. *Behavioral Neuroscience*, 114, 227-240. doi:10.1037/0735-7044.114.2.227
- García-Gutiérrez, A. y Rosas, J. M. (2003). Context change as the mechanism of reinstatement in causal learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 29, 292-310. doi:10.1037/0097-7403.29.4.292
- García-Gutiérrez, A., Rosas, J. M. y Nelson, J. B. (2005). Extensive interference attenuates reinstatement in human predictive judgments. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 240-248.
- Gelez, H., Archer, E., Chesneau, D., Campan, R. y Fabre-Nys, C. (2004). Importance of learning in the response of ewes to male odor. *Chemical Senses*, 29, 555-563. doi:10.1093/chemse/bjh054
- Glautier, S. y Elgueta, T. (2009). Multiple cue extinction effects on recovery of responding in causal judgment. *International Journal of Comparative Psychology*, 22, 254-270.
- Glautier, S., Elgueta, T. y Nelson, J. B. (en prensa). Extinction produces context inhibition and multiple-context extinction reduces recovery in human predictive learning. *Learning & Behavior*. doi: 10.3758/s13420-013-0109-7
- Goodison, T. y Siegel, S. (1995). Tolerance to naloxone-induced suppression of intake learning and cross-tolerance to cholecystokinin in rats. *Behavioral Neuroscience*, 109, 455-465. doi:10.1037/0735-7044.109.3.455
- Gunther, L. M., Denniston, J. C. y Miller, R. R. (1998). Conducting exposure treatment in multiple contexts can prevent relapse. *Behaviour Research and Therapy*, 36, 75-91. doi: 10.1016/S0005-7967(97)10019-5
- LaBar, K. y Phelps, E. (2005). Reinstatement of conditioned fear in humans is context dependent and impaired in amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 119, 677-686. doi:10.1037/0735-7044.119.3.677
- Laborda, M. A. (2009). Modelos animales en psicopatología experimental: miedo, tolerancia a las drogas y condicionamiento. *Revista de Psicología*, 18, 81-104.
- Laborda, M. A., McConnell, B. L. y Miller, R. R. (2011). Behavioral techniques to reduce relapse alter exposure therapy: Applications of studies of experimental extinction. En T. R. Schachtman y S. Reilly (Eds.), *Associative learning and conditioning theory: Human and non-human applications* (pp. 79-103). New York, NY: Oxford University Press.
- Laborda, M. A., Miguez, G. y Miller, R. R. (2013). *Preventing return of fear in an animal model of anxiety: Additive effects of spacing extinction trials and sessions*. Manuscrito enviado para publicación.
- Laborda, M. A., Miguez, G., Polack, C. W. y Miller, R. R. (2012). Animal models of psychopathology: Historical models and the Pavlovian contribution. *Terapia Psicológica*, 30, 45-59. doi:10.4067/S0718-48082012000100005
- Laborda, M. A., y Miller, R. R. (2013). Preventing return of fear in an animal model of anxiety: Additive effects of massive extinction and extinction in multiples contexts. *Behavior Therapy*, 44, 249-261. doi:10.1016/j.beth.2012.11.001
- Larson, S. y Siegel, S. (1998). Learning and tolerance to the ataxic effect of ethanol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 61, 131-142. doi:10.1016/S0091-3057(98)00072-0
- Lê, A. D., Poulos, C. X. y Cappell, H. (1979). Conditioned tolerance to the hypothermic effect of ethyl alcohol. *Science*, 206, 1109-1110. doi: 10.1126/science.493999
- MacRae, J. R. y Siegel, S. (1997). The role of self-administration in morphine withdrawal in rats. *Psychobiology*, 25, 77-82.
- Miguez, G., Witnauer, J. E., Laborda, M. A. y Miller, R. R. (en prensa). Trial spacing during extinction: The role of context-US associations. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*. doi:10.1037/a0033203
- Napier, R. M., Macrae, M. y Kehoe, E. J. (1992). Rapid reacquisition in conditioning of the rabbit's nictitating membrane response. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 18, 182-192. doi:10.1037/0097-7403.18.2.182
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes* (G.V. Anrep, Ed. & Trans.). London: Oxford University Press.
- Quezada, V., Alarcón, D., Miguez, G. y Betancourt, R. (2009). Aumento de la conducta operante tras la presentación de estímulos condicionados al efecto del etanol. *Revista de Psicología*, 18, 65-79.
- Ramos, B., Siegel, S. y Bueno, J. L. (2002). Occasion setting and drug tolerance. *Integrative Physiological & Behavioral Science*, 37, 165-177. doi:10.1007/BF02734179

- Ramsay, D. S. y Woods, S. C. (1997). Biological consequences of drug administration: Implications for acute and chronic tolerance. *Psychological Review*, 104, 170-193. doi:10.1037/0033-295X.104.1.170
- Rauhut, A., Thomas, B. y Ayres, J. (2001). Treatments that weaken Pavlovian conditioned fear and thwart its renewal in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 27, 99-115. doi:10.1037/0097-7403.27.2.99
- Rescorla, R. A. y Heth, C. D. (1975). Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1, 88-96. doi:10.1037/0097-7403.1.1.88
- Richardson, R. y Duffield, T. (1999). Reinstatement of fear to an extinguished conditioned context. *Animal Learning & Behavior*, 27, 399-416. doi:10.3758/BF03209977
- Ricker, S. y Bouton, M. (1996). Reacquisition following extinction in appetitive conditioning. *Animal Learning & Behavior*, 24, 423-436. doi:10.3758/BF03199014
- Robbins, S. J. (1990). Mechanisms underlying spontaneous recovery in autoshaping. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 16, 235-249. doi:10.1037/0097-7403.16.3.235
- Siegel, S. (1999). Drug anticipation and drug addiction: The 1998 H. David Archibald lecture. *Addiction*, 94, 1113-1124. doi:10.1046/j.1360-0443.1999.94811132.x
- Siegel, S., Baptista, M., Kim, J., McDonald, R. y 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. y Ramos, B. M. (2002). Applying laboratory research: Drug anticipation and the treatment of drug addiction. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 162-183. doi:10.1037/1064-1297.10.3.162
- Trujillo, H., De la Fuente, E. y Vila, J. (1995). Hiperalgia condicionada ante estímulos contextuales de la heroína: especificidad temporal de la abstinencia. *Psicothema*, 7, 499-511.
- Urcelay, G. P., Wheeler, D. S. y Miller, R. R. (2009). Spacing extinction trials alleviates renewal and spontaneous recovery. *Learning & Behavior*, 37, 60-73. doi: 10.3758/LB.37.1.60
- Vila, N. J. y Rosas, J. M. (2001). Reinstatement of acquisition performance by the presentation of the outcome after extinction in causality judgments. *Behavioural Processes*, 56, 147-154. doi: 10.1016/S0376-6357(01)00197-8
- Walter, T. A. y Riccio, D. C. (1983). Overshadowing effects in the stimulus control of morphine analgesic tolerance. *Behavioral Neuroscience*, 97, 658-662. doi: 10.1037/0735-7044.97.4.658
- Weidemann, G. y Kehoe, E. J. (2003). Savings in classical conditioning in the rabbit as a function of extended extinction. *Learning & Behavior*, 31, 49-68. doi: 10.3758/BF03195970
- White, A., Roberts, D. y Best, P. (2002). Context-specific tolerance to the ataxia effects of alcohol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72, 107-110. doi: 10.1016/S0091-3057(01)00731-6
- Wilson, A., Brooks, D. C. y Bouton, M. E. (1995). The role of the rat hippocampal system in several effects of context in extinction. *Behavioral Neuroscience*, 109, 828-836. doi:10.1037/0735-7044.109.5.828

Fecha de recepción: 3 de mayo de 2013
 Fecha de aceptación: 14 de julio de 2013