

Readquisición de la tolerancia asociativa al etanol: el efecto de la extinción masiva

Reacquisition of Associative Tolerance to Ethanol: The Effect of Massive Extinction

Resgate da tolerância associativa ao etanol: o efeito da extinção massiva

Consuelo San Martín*

Francisca Diaz*

Aracelli Cañete*

Mario Arturo Laborda*

Gonzalo Miguez*

Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.5727>

Resumen

El consumo repetido de ciertas drogas produce tolerancia, es decir, la disminución de sus efectos y la necesidad de obtener, por lo tanto, mayores dosis. Desde el paradigma del condicionamiento pavloviano, en la presente investigación dos experimentos examinaron el impacto del uso de cantidad masiva de ensayos de extinción en la readquisición de la tolerancia al etanol. En el experimento 1 se evaluó la adquisición, extinción y readquisición de la tolerancia al etanol en ratas tras 9 ensayos de extinción. En el experimento 2 se evaluó el efecto de 84 ensayos de extinción en la readquisición de la tolerancia. En ambos experimentos se midió la tolerancia al etanol mediante la respuesta atáxica de los sujetos en un plano inclinado. Los resultados del

experimento 1 mostraron adquisición, extinción y readquisición de la tolerancia al etanol. Los resultados del experimento 2 mostraron que la extinción masiva logró atenuar la readquisición. En conjunto, los resultados de este estudio sugieren que la exposición masiva a estímulos asociados con el consumo de etanol pueden ser efectivos para reducir la tolerancia y la recaída.

Palabras clave: tolerancia, etanol, extinción masiva, readquisición.

Abstract

The repeated intake of certain drugs produces tolerance, that is, a decrease in its effects and therefore the need to take larger doses. From the Pavlovian conditioning paradigm, the present research examined in two

* Consuelo San Martín, Francisca Diaz, Aracelli Cañete, Mario Arturo Laborda, Gonzalo Miguez, Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

La correspondencia relativa a este artículo debe ser enviada a Gonzalo Miguez, Capitán Ignacio Carrera Pinto #1045, Ñuñoa, Santiago, Chile. Correo electrónico: gonzalo_miguez@uchile.cl

Cómo citar este artículo: San Martín, C., Diaz, F., Laborda, M. A., Cañete, A. & Miguez, G. (2018). Readquisición de la tolerancia asociativa al etanol: el efecto de la extinción masiva. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 36(2), 419-429. DOI: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.5727>

experiments the effect of the use of massive amounts of extinction trials in reacquisition of tolerance to ethanol. Experiment 1 assessed acquisition, extinction and reacquisition of tolerance to ethanol in rats after nine trials of extinction. Experiment 2 assessed the effect of 84 trials of extinction in reacquisition of tolerance to ethanol. Both experiments assessed tolerance to ethanol measuring the subject's ataxic response in a tilting plane. Results from Experiment 1 showed that tolerance to ethanol was acquired, extinguished and reacquired. Results from Experiment 2 showed that massive extinction decreased reacquisition. Together, results from this research suggest that massive exposition to stimuli associated with the consumption of ethanol could be effective in reducing tolerance and relapse.

Keywords: tolerance, ethanol, massive extinction, reacquisition.

Resumo

O consumo repetido de certas drogas produz tolerância, é dizer, a diminuição aos seus efeitos e à necessidade de obter, portanto maiores doses. Desde o paradigma do condicionamento pavloviano, na presente pesquisa, dois experimentos examinaram o impacto do uso de quantidade massiva de ensaios de extinção no resgate da tolerância ao etanol. No experimento 1, avaliaram-se a aquisição, extinção e resgate da tolerância ao etanol em ratas após 9 ensaios de extinção. No experimento 2 avaliou-se o efeito de 84 ensaios de extinção no resgate da tolerância. Em ambos os experimentos se mediu a tolerância ao etanol mediante a resposta atáxica dos sujeitos em um plano inclinado. Os resultados do Experimento 1 mostraram aquisição, extinção e resgate da tolerância ao etanol. Os resultados do Experimento 2 mostraram que a extinção massiva conseguiu atenuar o resgate. Em conjunto, os resultados deste estudo sugerem que a exposição massiva a estímulos associados com o consumo de etanol, podem se efetivos para reduzir a tolerância e a recaída.

Palavras-chave: tolerância, etanol, extinção massiva, resgate.

La adaptación de muchos organismos depende de la capacidad de aprender de eventos del ambiente y sus consecuencias. Por ejemplo, si se consume frecuentemente una droga en el mismo lugar, es probable que luego dicho contexto indique la presencia de la sustancia, es decir, que claves en el ambiente señalen o predigan la presencia o disponibilidad de la droga. Este tipo de aprendizaje, en el que los organismos aprenden a asociar eventos ambientales que funcionan como claves y consecuencias, se conoce como condicionamiento pavloviano. Pavlov (1927) mostró inicialmente que cuando se presenta un estímulo neutro seguido de un estímulo incondicionado (EI) o consecuencia (estímulo que por sí solo genera una respuesta), el estímulo inicialmente neutro provoca una respuesta similar a la del EI, pasando con ello a ser un estímulo condicionado (EC). Esto ocurriría, presumiblemente, debido a la adquisición de una asociación entre el EC y el EI, por lo cual el EC es capaz de evocar una representación o memoria del EI (e.g., Rescorla & Wagner, 1972; Stout & Miller, 2007; c.f., Gallistel & Gibbon, 2000).

Los principios del condicionamiento pavloviano han sido utilizados para explicar varias conductas problemáticas (e.g. Laborda, Miguez, Pollack & Miller, 2012). Un importante desarrollo en esta área se relaciona con la conducta adictiva, siendo el modelo pavloviano de respuesta compensatoria (Siegel, 1976; Siegel, Baptista, Kim, McDonald & Weise-Kelly, 2000) productivo en investigación básica de adicción a las drogas. Este modelo propone que la asociación pavloviana entre los eventos que preceden la administración de una droga y los efectos de esta dentro del organismo sería uno de los procesos que subyacen a la tolerancia a las drogas. La tolerancia se entiende como una disminución en el efecto de una misma dosis de droga producida por su administración reiterada (Siegel, 2005; Siegel et al., 2000). Según dicho modelo, las claves que acompañan la ingesta de una droga, como el estado emocional, claves temporales, el rito de administración, entre otras,

adquieren el rol de EC, mientras que los efectos de la sustancia dentro del organismo cumplirían el rol de EI. Dicho aprendizaje acerca de la relación entre los eventos previos a la ingesta de una droga y los efectos de esta permite al organismo reaccionar anticipadamente a través de respuestas condicionadas (RC) compensatorias. Estas respuestas tienen como objetivo regular las perturbaciones a la homeostasis producidas por la intromisión de la sustancia (Siegel et al., 2000; Ramsay & Woods, 2014). Las respuestas compensatorias tendrían como resultado una disminución de los efectos de una misma dosis de droga en el organismo o la utilización de mayores dosis para conseguir el mismo efecto inicial, lo que se expresa como tolerancia a los efectos de la droga.

El modelo postula, por tanto, que la tolerancia condicionada es específica a las claves predictoras del efecto que producen las drogas (Siegel, 1976). La tolerancia sería mayor cuando los individuos se encuentran frente a claves que usualmente preceden al consumo de sustancias en comparación con claves no asociadas previamente (Siegel & Ramos, 2002). Por ejemplo, si el alcohol es asociado con determinadas claves (e.g., el bar en que se consume usualmente), estas producirán respuestas compensatorias que atenuarán el efecto de la droga (e.g., se necesitarán más cervezas para sentirse ebrio).

Dada esta especificidad de la tolerancia condicionada y el rol de los mecanismos pavlovianos que la explican, ha habido interés en explorar los efectos de la extinción pavloviana en tolerancia asociativa al etanol (e.g. Conklin & Tiffany, 2002; Betancourt et al., 2008; Brooks, 2005; Brooks, Vaughn, Freeman & Woods, 2004; Miguez, Martínez & Betancourt, 2013; Quezada, Alarcón, Miguez & Betancourt, 2009). La extinción se puede definir a nivel comportamental y procedural. En el último, la extinción consiste en la alteración de la relación que se ha establecido entre el EC y un EI, y a nivel conductual en la eliminación de la respuesta producto de estos procedimientos (Pavlov, 1927; para una revisión véase Delamater &

Westbrook, 2014). La extinción ha sido la base para el desarrollo de la terapia de exposición, la cual hoy en día es utilizada en una amplia variedad de trastornos psicológicos (Craske & Mystkowski, 2006). En el caso de la tolerancia condicionada, extinguir las claves implicaría exponer a los pacientes a los estímulos asociados a la ingesta de la droga (e.g., bar, ritual de administración, parafernalia) sin que la droga sea administrada. De esta manera, las claves ya no anticipan las drogas y se aprende a no reaccionar compensatoriamente a estas. Dicha situación resulta relevante dado que las claves condicionadas al alcohol, a través de los mismos procesos compensatorios, llevan a los sujetos a consumir para mantener la homeostasis y, a su vez, al sobreconsumo para sentir los efectos usuales de la bebida.

Sin embargo, la evidencia muestra que los efectos de la extinción sobre la respuesta condicionada no son permanentes. Por ejemplo, se ha mostrado que la respuesta condicionada se recupera en caso de que el sujeto se enfrente ante el estímulo ya extinguido en un contexto diferente al de extinción (renovación; Bouton, & Bolles, 1979), con el paso del tiempo luego de la extinción (recuperación espontánea; Pavlov, 1927; Rescorla, 2004), y ante la exposición al EI posterior a la extinción (reinstalación; Rescorla & Heth, 1975). Estos fenómenos sugieren a nivel teórico que la extinción implica la formación de un nuevo aprendizaje en el que la reducción de las respuestas condicionadas a un estímulo no es producto de la eliminación del aprendizaje anterior, sino la formación de una asociación nueva y contraria a la original, la cual interfiere con la expresión del primer aprendizaje (Bouton, 1994). A nivel aplicado, estos fenómenos sugieren que los resultados de la terapia de exposición a claves, basada en el mecanismo de extinción, pueden verse afectados por recaídas.

Un procedimiento alternativo a los descritos y que también lleva a recaídas es el de rápida readquisición, la cual puede ser definida a nivel comportamental y procedural: en el segundo, consiste

en presentar uno o pocos ensayos con el EC y el EI juntos; a nivel conductual implica el aumento de la respuesta, también llamado recuperación producto de la manipulación ya descrita. Por ejemplo, Bouton (1986) encontró recuperación de la respuesta en una segunda fase de condicionamiento con menor cantidad de ensayos en comparación a los que se requirieron para su adquisición. Este fenómeno tiene implicancia en la tolerancia, de esta manera, si un paciente luego de someterse exitosamente a un tratamiento de exposición a claves vuelve a consumir la droga en el mismo contexto de consumo previo, readquirirá rápidamente la tolerancia condicionada que fue atenuada por la exposición a las claves, en comparación con alguien que adquiere tolerancia por primera vez. Esta situación puede limitar la utilidad de la terapia de exposición dada la dificultad de evitar que el paciente se exponga nuevamente a una situación de consumo tras la terapia.

Considerando que los beneficios conductuales de la extinción decaen con las situaciones que inducen recaídas, se han desarrollado varias técnicas para evitar la recuperación de la respuesta tras la exposición (para una revisión, véase Laborda, McConnell & Miller, 2011). Dentro de estas se encuentra la de incrementar la cantidad de ensayos de extinción, lo que se conoce como extinción masiva. Denniston, Chang y Miller (2003), en dos experimentos de condicionamiento al miedo en ratas, evaluaron si la extinción moderada (160 ensayos) y la extinción masiva (800 ensayos) podían atenuar la recuperación de lo extinguido en un diseño de renovación. Los resultados mostraron que la extinción masiva, pero no la extinción moderada, atenuó el efecto de renovación. En el campo de la tolerancia asociativa al etanol, González, Navarro, Miguez, Betancourt y Laborda (2016) evaluaron el efecto de la extinción masiva junto con la realización de la extinción en múltiples contextos, una segunda técnica usada para reducir recaídas. Compararon 4 grupos de ratas: un grupo recibió 12 ensayos de extinción en un solo contexto, un

segundo grupo 60 ensayos en un solo contexto, un tercer grupo 12 ensayos de extinción distribuidos en 3 contextos y un cuarto grupo recibió extinción masiva (60 ensayos) divididos en 3 contextos. Los resultados de González et al. (2016) mostraron que tanto la extinción masiva como la extinción en varios contextos fueron efectivas para reducir la respuesta condicionada, aunque ambas técnicas en conjunto no fueron más efectivas que cada una por separado.

El objetivo de los presentes experimentos será evaluar la readquisición de la tolerancia al etanol tras la extinción moderada (experimento 1) y masiva (experimento 2). Cada experimento utilizó ocho ratas, las cuales fueron sometidas a un entrenamiento de adquisición, extinción y readquisición de tolerancia al etanol en una caja de plano inclinado o *tilting plane* (e.g., Larson & Siegel, 1998) usada para medir la respuesta de coordinación motora (ataxia) de los sujetos. El experimento 1 examinó si los sujetos mostraban rápida readquisición luego de la extinción de la tolerancia asociativa, mientras que el experimento 2 examinó si aumentar la cantidad de ensayos de extinción (extinción masiva) atenuaba la readquisición de la tolerancia asociativa al etanol. El experimento 1 es novedoso en tanto no se ha evaluado el efecto de la readquisición en la tolerancia asociativa. Si bien algunos experimentos han evaluado los efectos de la extinción de la tolerancia en presencia de los efectos del etanol (e.g., González et al., 2016), constituyendo esto en un ensayo de condicionamiento, no hay estudios que en nuestro conocimiento hayan evaluado el efecto de este ensayo en una siguiente medición. El experimento 2 extiende esta búsqueda al evaluar un número masivo de ensayos de extinción.

Experimento 1

Método

Sujetos. Los sujetos fueron 8 ratas albinas macho (Sprague-Dawley), sin experiencia previa, de

aproximadamente 90 días de edad y un peso entre los 220 y 270 gramos. Las ratas fueron mantenidas en jaulas individuales con agua y alimentación libre, en un ciclo de luz-oscuridad de 16/8 horas. El Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile aprobó todos los procedimientos reportados en esta investigación.

Aparatos y estímulos. El plano de deslizamiento o *tilting plane* es un instrumento diseñado para medir la respuesta atáxica (Larson & Siegel, 1998). Esta fue comprendida como la disminución de la coordinación motora producto del consumo de etanol. Cada una de las *tilting plane* consistió en un corredor de plexiglás (i.e., una caja sin techo) de 60 cm de largo, 18 cm de ancho y 30 cm de alto, con bisagras en la parte inferior de uno de sus extremos, que se encontraba atornillado a una plataforma de madera bajo el plexiglas. Una manivela y un sistema de polea son operados para alzar el extremo sin bisagras. La inclinación aumenta aproximadamente a 8 grados por vuelta de la manivela y la elevación ocurre aproximadamente a 4 grados por segundo. Un transportador ubicado en el extremo con bisagra del callejón indica el ángulo de inclinación del plano.

Esta técnica permite evaluar la coordinación motora midiendo el ángulo de deslizamiento de las ratas. Se definieron conductualmente los deslizamientos como el momento cuando la rata pierde el soporte ofrecido por el apoyo de sus extremidades, comenzando así el desplazamiento hacia el ángulo que se forma entre el plano tangencial al horizonte. Cuando ocurre un deslizamiento se detiene la manivela del plano y el ángulo de inclinación es registrado (ángulo de deslizamiento). De esta manera, se mide la coordinación motora según

los grados de inclinación que soportan los sujetos en la plataforma de deslizamiento. Un asistente inyectó las soluciones, manipuló la manivela del plano inclinado, infirió el deslizamiento y registró el ángulo en el que ocurrió.

Como EI se utilizó el efecto fisiológico de una inyección intraperitoneal de etanol al 99 % en una solución al 20 % en suero fisiológico. La dosis por sujeto utilizada fue de 2 g de etanol por kg de peso (Siegel & Larson, 1996; Larson & Siegel, 1998; Miguez et al., 2013). Como EC se usó la inyección de la solución correspondiente para cada etapa.

Procedimiento. El diseño del experimento se encuentra ilustrado en la tabla 1.

Línea base. En el primer día de la investigación se midió el grado de deslizamiento de los sujetos en el plano en dos sesiones de 8 minutos de duración para cada sujeto para determinar las líneas base sin y con etanol, respectivamente. Dentro de cada sesión se midió el grado de deslizamiento a los 4 y 6 minutos. Ambas sesiones estuvieron separadas por 1 hora y 15 minutos. La *línea base 1* (LB1) consistió en la medición de la respuesta atáxica a través del grado de deslizamiento de cada sujeto en ausencia del efecto del etanol (\emptyset EI), por lo que los sujetos recibieron una inyección intraperitoneal de solución salina. La *línea base 2* (LB2) consistió en la medición de la respuesta atáxica luego de la primera administración intraperitoneal de la dosis de etanol (EI).

Adquisición. Entre los días 2 y 23 los sujetos recibieron un ensayo diario de adquisición consistente en una inyección intraperitoneal de etanol, antes de ser inmediatamente regresados a la caja experimental donde permanecieron otros 5 minutos en presencia de los efectos del etanol. El día

Tabla 1
Diseño del experimento 1

Línea base 1	Línea base 2	Adquisición	Extinción	Readquisición
Medición s/ etanol	Medición c/ etanol	EC→EI	9 EC→ \emptyset	EC→EI

EC fue el estímulo condicionado (inyección), el EI fue el efecto de la droga.

23 se midió la respuesta atáxica en presencia del efecto del etanol (EI). Para obtener esta medida, se administró una inyección intraperitoneal de etanol y se realizaron dos mediciones en las mismas condiciones que la medición de línea base 2.

Extinción. Los días 24, 25 y 26 se llevó a cabo el entrenamiento de extinción, que consistió en tres ensayos diarios durante tres días, con un total de nueve ensayos. Cada uno consistió en la administración de una inyección intraperitoneal de solución salina, luego de la cual los sujetos permanecieron cinco minutos en el plano de deslizamiento. Cada ensayo estuvo separado por una hora.

Readquisición. Los días 27 y 28 se realizó la readquisición. El día 27 se midió la respuesta atáxica en las mismas condiciones en que se registraron la línea base 2, por lo que se administró una inyección intraperitoneal de etanol a cada sujeto y se lo ubicó inmediatamente en el plano de deslizamiento. Este procedimiento se consideró un *primer ensayo de readquisición*. El día 28 se procedió de la misma manera y esta medición se consideró una evaluación de la readquisición.

Análisis de resultados. Se realizó un análisis de varianza (Anova) de medidas repetidas sobre los

promedios de las mediciones en los 4 y 6 minutos en cada fase de medición, lo cual fue realizado para ambos experimentos. Se consideraron factor intra-sujeto cinco mediciones diferentes, siendo estas línea base 1, línea base 2, adquisición, extinción y readquisición. Se realizaron comparaciones planeadas para evaluar hipótesis específicas usando el error total del Anova.

Resultados

Se encontró un efecto principal entre las distintas mediciones, $F(4,28) = 56,19, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,89, MSE = 27,18$. Como se puede observar en la figura 1, las ratas alcanzaron un mayor grado de inclinación cuando fueron medidas por primera vez en la caja de deslizamiento en ausencia del efecto del etanol (LB1) en comparación con la primera vez que recibieron etanol (LB2), $F(1,7) = 199,21, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,96$.

En presencia del etanol y luego de 20 ensayos de adquisición las ratas alcanzaron un mayor grado de inclinación en comparación con la primera vez que recibieron etanol (LB2), $F(1,7) = 51,35, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,88$, lo que sugiere que los sujetos

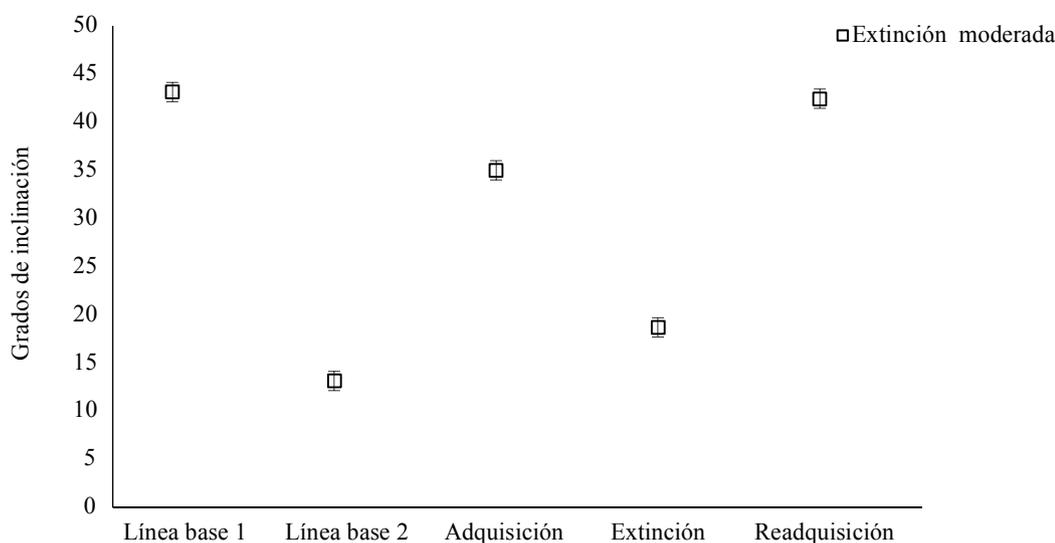


Figura 1. Resultados experimento 1. El gráfico presenta el promedio de los grados de inclinación alcanzados por los sujetos en las distintas fases del experimento 1. Las barras de error corresponden al error típico de la media

desarrollaron tolerancia a los efectos del etanol producto de la administración. Luego de la extinción, se observa que las ratas alcanzan menores grados de inclinación en el plano de deslizamiento cuando se compara con los de adquisición, $F(1,7) = 51,04, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,87$. Finalmente, el efecto del primer ensayo de readquisición comparado con el segundo, $F(1,7) = 66,50, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,90$, muestra que la tolerancia al etanol se recuperó rápidamente tras un ensayo de readquisición.

Experimento 2

Los resultados del experimento 1 mostraron que la tolerancia al etanol se puede extinguir luego de solo 9 ensayos de extinción, y que se puede detectar rápida readquisición luego de una única presentación de la clave, seguida del efecto del etanol después de la extinción. El experimento 2 examinó, por tanto, si el aumento del número de los ensayos de extinción (extinción masiva) tiene algún efecto en la readquisición de la tolerancia al etanol. El experimento fue conducido de manera similar al anterior, con la diferencia de que la extinción consistió de 84 ensayos en vez de 9. Basados en la evidencia de que la extinción masiva logra evitar la recuperación de respuesta (renovación; Denniston et al., 2003; Laborda & Miller, 2013; González et al., 2016), se esperaba que los niveles de tolerancia no se diferenciaron entre la medición posterior a la extinción y la posterior al ensayo de readquisición.

Método

Sujetos, aparatos y estímulos. Los sujetos fueron 8 ratas albinas macho (Sprague-Dawley), sin experiencia previa, de aproximadamente 90 días de edad y un peso entre los 220 y los 270 g. Las ratas fueron mantenidas en condiciones similares a las descritas en el experimento 1. Los materiales y estímulos utilizados en este experimento fueron similares a los del experimento 1, excepto en los casos que se mencionan a continuación.

Procedimiento. El diseño del experimento 2 se encuentra ilustrado en la tabla 2. El procedimiento fue similar al experimento 1, con la diferencia de que los sujetos recibieron 84 ensayos de extinción, distribuidos en 28 días.

Resultados

Un Anova de medidas repetidas sobre los promedios de los dos ensayos en cada fase de medición encontró diferencia entre estas, $F(4,28) = 113,10, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,94, MSE = 20,36$. Como se puede observar en la figura 2, las ratas alcanzaron un mayor grado de inclinación cuando fueron medidas por primera vez en la caja de deslizamiento en ausencia de los efectos del etanol (LB1) en comparación con la primera vez que recibieron etanol (LB2), $F(1,7) = 397,21, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,98$.

Con presencia de etanol y luego de 20 ensayos de adquisición, las ratas alcanzaron un mayor grado de inclinación, en comparación con la primera vez que recibieron etanol (LB2), $F(1,7) = 111,19, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,94$. Como en el experimento 1, esto

Tabla 2

Diseño del experimento 2

Línea base 1	Línea base 2	Adquisición	Extinción	Readquisición
Medición s/ etanol	Medición c/ etanol	EC→EI	84 EC→∅	EC→EI

EC fue el estímulo condicionado (inyección), el EI fue el efecto de la droga.

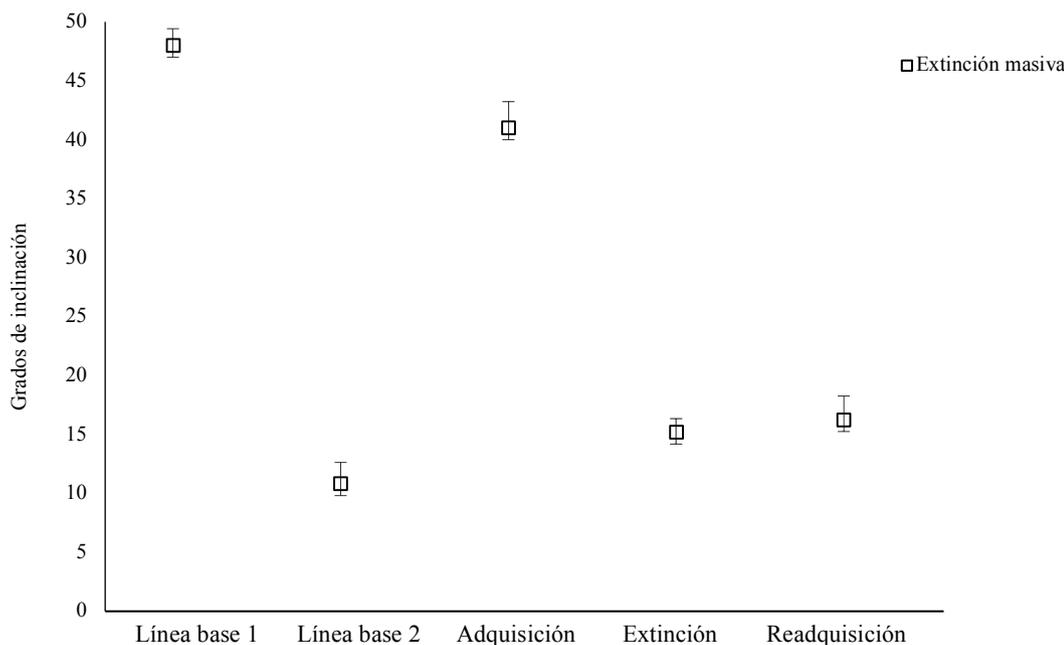


Figura 2. Resultados experimento 2. El gráfico presenta el promedio de los grados de inclinación alcanzados por los sujetos en las distintas fases del experimento 2. Las barras de error corresponden al error típico de la media

sugiere que los sujetos desarrollaron tolerancia a los efectos del etanol. Luego de la extinción, se observó que las ratas alcanzaron menores grados de inclinación en el plano de deslizamiento al ser comparados con las mediciones realizadas posterior a la adquisición, $F(1,7) = 72,74, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,91$. Finalmente, el resto de los efectos no alcanzaron a ser significativos. Dado que no hubo diferencias significativas en la respuesta atáxica entre los ensayos de readquisición, los resultados sugieren que la extinción masiva atenuó la readquisición de la tolerancia al etanol.

Discusión general

El objetivo de estos experimentos fue examinar la readquisición de la tolerancia asociativa al etanol y el efecto de la extinción masiva en la readquisición. En el experimento 1 se examinó la ocurrencia de readquisición rápida en tolerancia al etanol utilizando un número moderado de ensayos de extinción. El segundo experimento investigó el

efecto de la extinción masiva en la rápida readquisición. El presente estudio logró replicar tanto la adquisición como la extinción de la tolerancia al etanol reportada en este laboratorio (experimentos 1 y 2; e.g., Betancourt et al., 2008; Miguez et al., 2013; González et al., 2016). Adicionalmente, se logró observar readquisición rápida (Ricker & Bouton, 1996) de la tolerancia al etanol (experimento 1), así como la ausencia de esta luego de la extinción masiva (experimento 2; e.g. Denniston et al., 2003; Laborda & Miller, 2013; González et al., 2016).

Para apoyar la impresión de que la extinción masiva redujo la readquisición, nos limitamos a realizar un análisis descriptivo, dada la complejidad de realizar comparaciones entre dos experimentos diferentes con estadística inferencial. Con excepción de la readquisición, en que los promedios se distancian, no hubo mayores diferencias entre grupos en cada fase de medición. Esto sugiere que el procedimiento de extinción masiva (84 ensayos de extinción) fue exitoso en evitar la recuperación

de la respuesta extinguida al segundo ensayo de readquisición, en comparación a un procedimiento de extinción con 9 ensayos.

Los modelos teóricos que se han desarrollado para explicar los resultados en relación con la extinción y su recuperación podrían aplicarse a los datos aquí observados. Desde los modelos de interferencia (Bouton, 1994), el aprendizaje que ocurrió durante la extinción (i.e., las claves contextuales dejan de anticipar el efecto de la droga) compite por su expresión con el aprendizaje de la adquisición de la tolerancia (i.e., las claves contextuales anticipan el efecto de la droga). Típicamente, la variación de claves contextuales permite resolver la interferencia (e.g., renovación; Bouton & Bolles, 1979; Miguez, Cham, & Miller, 2012). En el caso de la rápida readquisición, el primer ensayo contribuiría a señalar el contexto general de que los siguientes ensayos serán reforzados. Por ejemplo, Ricker y Bouton (1996) plantearon la existencia de un aprendizaje secuencial en que los sujetos aprenderían no solo la relación entre eventos dentro de cada ensayo (i.e. la asociación EC-EI), sino también la relación entre ensayos. De esta manera, ensayos con presencia del EI predecirían la ocurrencia posterior de otros ensayos con el EI que ocurren en adquisición y en la fase de readquisición, mientras que ensayos sin el EI predecirían la ocurrencia de ensayos sin el EI que ocurren solamente durante la extinción.

Con respecto al uso de más ensayos durante la extinción (i.e., extinción masiva), dentro de los modelos de interferencia se han propuesto dos mecanismos para explicar sus consecuencias en la conducta (e.g., menor recuperación). Por una parte, debiera fortalecer el aprendizaje de extinción (Laborda & Miller, 2013). Por otro lado, más ensayos de extinción también permiten generalizar la situación contextual de no reforzamiento producida por el aprendizaje secuencial. Ambos mecanismos, de manera independiente, influirían en la recuperación de la respuesta, disminuyendo la rápida readquisición. Futuras investigaciones

podrían extender el estudio de estos mecanismos en la tolerancia al etanol. Por ejemplo, Ricker y Bouton (1996) indicaron que el reforzamiento parcial debería tener un efecto debilitador del aprendizaje secuencial, debido a la inclusión de ensayos con y sin el EI. La inclusión de reforzamiento parcial podría entonces tener un efecto similar a la extinción masiva en la readquisición de tolerancia asociativa al etanol.

Los hallazgos reportados en este estudio se suman a investigaciones previas que han mostrado, en diversas preparaciones, que la extinción masiva es efectiva en evitar la recuperación de respuesta luego de la extinción (e.g. Denniston et al., 2003; González et al., 2016; Miguez, Witnauer, Laborda & Miller, 2014). Estos resultados también se agregan a la evidencia de que la extinción masiva en múltiples contextos atenúa la readquisición (González et al., 2016; Betancourt et al., 2008), y que claves de extinción logran reducir la recuperación espontánea (Brooks et al., 2004) de la tolerancia al etanol. Esto tiene implicancias relevantes para potenciales aplicaciones clínicas.

Los presentes resultados sugieren que la extinción masiva de claves asociadas al consumo de droga muestra potencial como técnica terapéutica para disminuir el riesgo de recaída, dada la imposibilidad práctica de evitar que el paciente vuelva a exponerse a la droga o a claves asociadas a esta tras el tratamiento. Futuras investigaciones deberán evaluar tanto la eficacia de esta técnica en muestras preclínicas o clínicas, como su potencial uso conjunto con otras técnicas conductuales o farmacológicas que sean eficaces en reducir recaídas.

Referencias

- Betancourt, R., Corada, L., Dominichetti, J., Laborda, M. A., Martínez, G. & Miguez, G. (2008). Efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de la tolerancia asociativa al etanol. *Psicothema*, 20, 285-289.

- Bouton, M. E. (1986). Slow reacquisition following the extinction of conditioned suppression. *Learning and Motivation, 17*, 1-15. DOI: 10.1016/0023-969(86)90017-2
- 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. & Bolles, R. C. (1979). Contextual control of the extinction of conditioned fear. *Learning and Motivation, 10*, 445-466.
- Brooks, D. (2005). Alcohol ataxia tolerance: extinction cues, spontaneous recovery and relapse. *International Journal of Comparative Psychology, 18*, 141-153.
- Brooks, D. C., Vaughn, J. M., Freeman, A. J. & Woods, A. M. (2004). An extinction cue reduces spontaneous recovery of ataxic ethanol tolerance in rats. *Psychopharmacology, 176*, 256-265. DOI: 10.1007/s00213-004-1882-y
- Conklin, C. A. & Tiffany, S. T. (2002). Cue-exposure treatment: time for change. *Addiction, 97*, 1219-1221. DOI: 10.1046/j.1360-0443.2002.00205.x
- Craske, M. G. & Mystkowski, J. L. (2006). Exposure therapy and extinction: clinical studies. En M. G. Craske, D. Hermans & D. Vansteenwegen (eds.), *Fear and learning: from basic processes to clinical implications* (pp. 217-233). Washington, DC: American Psychological Association.
- Denniston, J. C., Chang, R. C. & 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
- Delamater, A. R. & Westbrook, R. F. (2014). Psychological and neural mechanisms of experimental extinction: a selective review. *Neurobiology of Learning and Memory, 108*, 38-51. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.09.016
- González, V. V., Navarro, V., Miguez, G. Betancourt, R. & Laborda, M. A. (2016). Preventing the recovery of extinguished ethanol tolerance. *Behavioural Processes, 124*, 141-148. DOI: 10.1016/j.beproc.2016.01.004
- Gallistel, C. R. & Gibbon, J. (2000). Time, rate, and conditioning. *Psychological Review, 107*(2), 289. DOI: 10.1037//0033-295X.107.2.289
- Laborda, M. A., McConnell, B. L. & Miller, R. R. (2011). Behavioral techniques to reduce relapse after exposure therapy: applications of studies of experimental extinction. En T. R. Schachtman & S. Reilly (eds.), *Associative learning and conditioning theory: human and non-human applications* (pp. 79-103). Nueva York: Oxford University Press.
- Laborda, M. A., Miguez, G., Polack, C. W. & 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. & Miller, R. R. (2013). Preventing the return of fear in an animal model of anxiety: Additive effects of massive extinction and extinction in multiple contexts. *Behavioural Therapy, 44*, 249-261. DOI: 10.1016/j.beth.2012.11.001
- Larson, S. & 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
- Miguez, G., Cham, H. X. & Miller, R. R. (2012). Spontaneous recovery and ABC renewal from retroactive cue interference. *Learning & Behavior, 40*(1), 42-53. DOI: 10.3758/s13420-011-0044-4
- Miguez, G., Martínez, G. & Betancourt, R. (2013). Reinstauración de la tolerancia al etanol: La función del contexto. *Revista de Psicología, 22*, 4-12. DOI: 10.5354/0719-0581.2013.27712
- Miguez, G., Witnauer, J. E., Laborda, M. A. & Miller, R. R. (2014). Trial spacing during extinction: the role of context-us associations. *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Cognition, 40*(1), 81. DOI: 10.1037/a0033203
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*, G. V. Anrep (ed.). Londres: Oxford University Press.

- Quezada, V., Alarcón, D., Miguez, G. & Betancourt, R., (2009). Aumento de la conducta operante tras la presentación de estímulos condicionados asociados al efecto del etanol. *Revista de Psicología, 18*, 65-79. DOI: 10.5354/0719-0581.2009.17121
- Ramsay, D. S. & Woods, S. C. (2014). Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychological Review, 121*(2), 225. DOI: 10.1037/a0035942
- Rescorla, R. A. (2004). Spontaneous recovery varies inversely with the training-extinction interval. *Animal Learning & Behavior, 32*, 401-408. DOI: 10.3758/BF03196037
- Rescorla, R. A. & Heth, C. D. (1975). Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 1*, 88-96.
- Rescorla, R. A. & Wagner, A. R. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and non-reinforcement. En A. H. Black & W. F. Prokasy (eds.), *Classical conditioning II* (pp. 64-99). Nueva York: Appleton-Century-Crofts.
- Ricker S. T. & Bouton M. E. (1996). Reacquisition following extinction in appetitive conditioning. *Animal Learning and Behavior, 24*, 423-436. DOI: 10.3758/BF03199014
- Siegel, S. (1976). Morphine analgesic tolerance: Its situation specificity supports a Pavlovian conditioning model. *Science, 193*, 323-325. DOI: 10.1126/science.935870
- Siegel, S. (2005). Drug tolerance, drug addiction and drug anticipation. *Current Directions in Psychological Science, 14*, 296-300. DOI: 10.1111/j.0963-7214.2005.00384.x
- Siegel, S., Baptista, M., Kim, J., McDonald, R. & Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology: the associative basis of tolerance. *Experimental & Clinical Psychopharmacology, 8*, 276-293. DOI: 10.1037//1064-1297.8.3.276
- Siegel, S. & Larson, S. (1996). Disruption of tolerance to the ataxic effect of ethanol by an extraneous stimulus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 55*, 125-130. DOI: 10.1037/0097-7403.27.2.125
- Siegel, S. & Ramos, B. (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
- Stout, S. C. & Miller, R. R. (2007). Sometimes-competing retrieval (SOCR): a formalization of the comparator hypothesis. *Psychological Review, 114*, 759-783. DOI: 10.1037/0033-295X.114.3.759

Recibido: mayo 16, 2017
Aprobado: enero 23, 2018

