

Rol de Estímulos Asociados a las Claves de Extinción en la Recuperación de Respuesta

The Role of Stimuli Associated to Extinction Cues on Response Recovery

Felipe Alfaro, Víctor M. Navarro, Mario A. Laborda, Ronald Betancourt y Gonzalo Miguez
Universidad de Chile

En 2 experimentos se investigó el rol de las claves de extinción (CE), y estímulos asociados a estas, en la readquisición de la tolerancia condicionada al etanol. La ataxia causada por el etanol fue medida en 80 ratas, utilizando planos de deslizamiento en un procedimiento de 5 fases. El primer experimento (que utilizó 4 contextos y 40 ratas) mostró que la presentación del contexto de extinción por sí solo disminuyó la efectividad de la CE para reducir la readquisición de respuesta. El segundo experimento (hecho en un solo contexto, con 40 ratas y con la diferencia de que se usaron 2 estímulos que fueron pareados para algunos sujetos o explícitamente no pareados para otros) mostró que una clave secundaria puede reducir la readquisición, independientemente de si fue pareada con la CE o no. Los resultados de análisis de varianza mixtos y factoriales sugieren que la CE afectaría la recuperación de la respuesta a través de una asociación con el contexto de extinción; sin embargo, una clave de segundo orden, asociada a la CE, no lograría activar dicha asociación.

Palabras clave: extinción, condicionamiento clásico, tolerancia a las drogas, etanol, ataxia

Two experiments analyzed the role of extinction cues (EC) and stimuli associated to them in the reacquisition of conditioned ethanol tolerance. Ethanol-induced ataxia was measured in 80 rat subjects using a tilting plane, in a 5-phase procedure. The first experiment (which used 4 contexts and 40 rats) showed that the presentation of the extinction context by itself diminished the effectiveness of ECs in reducing response reacquisition. The second experiment (conducted in a single context with 40 rats and using 2 stimulus paired for some subjects or explicitly unpaired for others) showed that a secondary cue can reduce reacquisition, regardless of whether it was paired with the EC or not. The results of mixed and factor analyses of variance suggest that ECs affect response recovery through an association with the extinction context; however, a second-order cue associated to an EC appears to be unable to activate this association.

Keywords: extinction, classical conditioning, drug tolerance, ethanol, ataxia

Mediante condicionamiento pavloviano se puede establecer una respuesta condicionada (RC) a un estímulo condicionado (EC), al parrear este último con un estímulo que causa una respuesta incondicionada (RI) por sí mismo (estímulo incondicionado o EI; Pavlov, 1926/1927). La RC disminuye al presentar al EC sin el EI, lo que se conoce como extinción. Sin embargo, el efecto de la extinción no es permanente; la respuesta anteriormente extinguida se puede recuperar bajo ciertas condiciones, como el simple paso del tiempo (recuperación espontánea; e.g., Laborda & Miller, 2013; Willcocks & McNally, 2014), cambios de contexto (renovación; e.g., González, Navarro, Miguez, Betancourt & Laborda, 2016), luego de presentaciones del EI por sí solo tras la extinción (reinstalación; e.g., Bouton & Peck, 1989; Miguez, Martínez & Betancourt, 2013) o al parrear nuevamente el EC con el EI (readquisición; e.g., Ricker & Bouton, 1996).

El condicionamiento pavloviano ha servido como modelo de adquisición para problemas conductuales, como los trastornos de ansiedad (Mystkowski, Craske, Echiverri & Labus, 2006) y, por ende, la extinción ha sido considerada como la base para su tratamiento (e.g., terapia de exposición; Craske, Brown & Barlow,

Felipe Alfaro, Víctor M. Navarro, Mario A. Laborda, Ronald Betancourt y Gonzalo Miguez, Departamento de Psicología, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Víctor M. Navarro pertenece ahora al Department of Psychological and Brain Sciences, The University of Iowa, Estados Unidos.

Esta investigación fue parcialmente financiada por el Programa de Atracción e Inserción de Capital Humano Avanzado (PAI 79140028), por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT 1130117 y 1160132) y por la Beca de Doctorado Nacional adjudicada al primer autor (CONICYT-PCHA/Doctorado Nacional/2015-21151056), todos fondos de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica.

Los autores agradecen los comentarios de Javier Bustamante y Consuelo San Martín en un primer borrador de este artículo.

La correspondencia relativa a este artículo debe ser dirigida a Gonzalo Miguez, Departamento de Psicología, Universidad de Chile, Avda. Capitán Ignacio Carrera Pinto 1045, Ñuñoa, Santiago, Chile. E-mail: Gonzalo_miguez@uchile.cl

1991). Consistente con esto, la recuperación de respuesta observada en los estudios de laboratorio ha sido vista como base de las recaídas (e.g., reaparición del miedo extinguido), por lo que el estudio de estas situaciones de recaída resulta de singular importancia aplicada.

El alcoholismo es otro trastorno que posiblemente tiene una importante base pavloviana, debido a que los estímulos ambientales asociados al consumo de alcohol pueden contribuir a la motivación de la ingesta problemática de alcohol. Una destacada característica de este problema conductual —y del consumo habitual de alcohol en general— es el desarrollo de tolerancia a los efectos del etanol (Poulos, Hinson & Siegel, 1981). La tolerancia en este contexto se refiere a la reducción de los efectos asociados a la administración o consumo de etanol. El etanol, dentro de sus varios efectos, produce la disminución de la coordinación motora (ataxia; Siegel & Larson, 1996). Este y otros efectos del etanol provocan disrupciones en la homeostasis, a las cuales el organismo responde mediante compensación, alcanzando un estado de equilibrio (Ramsay & Woods, 1997, 2014). Así, es posible distinguir dos tipos de tolerancia. La tolerancia aguda es producida por los efectos de la droga en sí mismos, por lo cual es considerada una respuesta no aprendida. En contraste, la tolerancia crónica cursa luego de varias administraciones, por lo cual es considerada una respuesta aprendida (Ramsay & Woods, 1997, 2014).

De esta manera, la adquisición de la tolerancia crónica al etanol puede ser interpretada como una instancia de condicionamiento pavloviano. Desde dicha perspectiva, las claves que preceden a la administración o consumo del etanol son EC que se asocian a la respuesta de tolerancia aguda (RI) causada por los efectos del etanol (Siegel, Baptista, Kim, McDonald & Weise-Kelly, 2000). Dicha asociación produce una RC que compensa los efectos del etanol. Es decir, luego de varios ensayos en los cuales se presentó el EC con el EI, el EC llega a producir una RC lo suficientemente robusta como para reducir el nivel de ataxia producido por el etanol (Larson & Siegel, 1998). Por ejemplo, una persona que consume etanol en presencia de claves ambientales constantes (e.g., un bar) adquirirá tolerancia y necesitará dosis crecientes de etanol para obtener el mismo efecto en presencia de dichas claves. Las claves asociadas al consumo son las que están a la base de la tolerancia crónica. Por otra parte, cuando un animal se expone a estímulos asociados al consumo de alcohol, pero sin consumo de alcohol, se produce la RC compensatoria de todos modos, lo que se conoce como síntomas de abstinencia (Ramsay & Woods, 1997, 2014).

Larson y Siegel (1998) demostraron la adquisición pavloviana de tolerancia usando ratas como sujetos. En su experimento, el etanol fue administrado a través de inyecciones intraperitoneales y la correspondiente ataxia fue medida a través de un plano de deslizamiento. Dicha medición consiste en poner al sujeto en una caja que se inclina lentamente. El sujeto naturalmente se resiste a deslizarse por el plano de la caja, por lo cual el grado de inclinación en el cual el sujeto se deslizó es considerado como índice de coordinación motora (o el inverso de ataxia). Lo anterior implica que un sujeto sin ataxia alcanza altos niveles de inclinación antes de deslizarse, mientras que un sujeto con alta ataxia se desliza a los pocos grados de inclinación. Adicionalmente, en el experimento de Larson y Siegel, una luz parpadeante sirvió como EC, el cual se presentó al mismo tiempo que los efectos del etanol. Notablemente, luego de varios de estos ensayos, los sujetos demostraron baja ataxia en presencia del EC, es decir, tolerancia condicionada.

Al igual que otros tipos de RC, la respuesta de tolerancia se puede extinguir. Luego de presentar el EC por sí solo, sin el etanol, la RC de tolerancia disminuye (e.g., Brooks, Karamanian & Foster, 2001; González et al., 2016). Sin embargo, al igual que otras respuestas extinguidas, la respuesta de tolerancia extinguida es susceptible a la recuperación de respuesta (e.g., Betancourt Mainhard et al., 2008; Betancourt Mainhard, Inostroza Parodi & Laborda Rojas, 2008; González et al., 2016; Miguez et al., 2013).

Una potencial solución para reducir la recuperación de la respuesta de tolerancia es el uso de claves de extinción (CE), las cuales se establecen al presentar un estímulo distinto al EC durante algunos ensayos de extinción. La futura presentación de la CE ha mostrado disminuir la recuperación de la respuesta ante el EC extinguido (e.g., Brooks & Bouton, 1993; Brooks, Palmatier, Garcia & Johnson, 1999). En lo que respecta a la tolerancia condicionada, Brooks, Vaughn, Freeman y Woods (2004) demostraron que una CE logra disminuir la recuperación espontánea de la tolerancia al etanol. Utilizaron una luz parpadeante como EC asociada al efecto de una inyección de etanol como EI, en ratas, en un plano de deslizamiento. La CE fue un sonido buzzer que, al presentarlo después de 18 días a los sujetos junto con el EC y el EI, redujo la recuperación de respuesta, comparado con un grupo sin CE o bien con un estímulo neutral. Importantemente, las CE han sido usadas efectivamente en modelos humanos del tratamiento clínico de fobias, con muestras pre-clínicas (Dibbets, Moor & Voncken, 2013) para disminuir las recaídas.

El foco de esta investigación estuvo en los posibles mecanismos de acción de las CE, durante la readquisición de tolerancia condicionada. Se hipotetizó que las CE actúan de manera indirecta respecto de las claves que generan la RC. El efecto de las CE se puede explicar de tres maneras. Por un lado, se ha propuesto que, durante los ensayos de extinción, las CE se convierten en inhibidores condicionados respecto del EI (Brooks & Bouton, 1993, 1994). Aun así, las CE no ha pasado las pruebas de sumación y retardo de la adquisición (Brooks & Bouton, 1994; Brooks & Bowker, 2001), pruebas consideradas como críticas para probar la existencia de propiedades inhibitorias de un estímulo (Cole, Barnet & Miller, 1997; Rescorla, 1969).

Por otro lado, se ha planteado que la CE puede modular las asociaciones del EC, tal como lo hace el contexto de extinción. Desde esta perspectiva, la CE y el contexto modulan la asociación inhibitoria que se forma entre el EC y EI durante la extinción (Bouton, 1993; Bouton, Westbrook, Corcoran & Maren, 2006). Debido a que el EC se vuelve ambiguo luego de la extinción (el EC posee tanto una asociación excitatoria como inhibitoria con el EI), la CE desambigua futuras presentaciones del EC, permitiendo que el condicionamiento inhibitorio se exprese. Fundamentalmente, la asociación inhibitoria del EC no se expresaría en ausencia de la CE, permitiendo la expresión de la asociación excitatoria que el EC posee.

Finalmente, se propuso como una tercera explicación que la CE puede entrar en asociación con las capacidades inhibitorias del contexto de extinción. Se ha propuesto que el contexto de extinción se vuelve un inhibidor condicionado del EC durante la extinción (Polack, Laborda & Miller, 2012). También se ha observado que los inhibidores condicionados pueden asociarse en segundo orden (Rescorla, 1976; Yin, Barnet & Miller, 1994), por lo tanto, puede haber un estímulo que active un inhibidor condicionado. En base a estos antecedentes, es posible ver el efecto de la CE como un actuar indirecto sobre la RC, donde la CE influye en la recuperación de la respuesta, mediante la activación de la representación del contexto de extinción, el cual es capaz de inhibir la RC.

Las hipótesis del estudio se centraron en la tercera propuesta. Si la CE adquiere la capacidad de modular las asociaciones del EC o inhibir la respuesta producida por este último, presentar el contexto de extinción por sí solo no afecta la reducción en la recuperación de respuesta producida por la CE. Por otro lado, si la CE funciona por medio de una asociación con el contexto de extinción, entonces, presentar el contexto por sí solo debilita esta asociación, afectando la capacidad de la CE en la reducción de la recuperación de respuesta. En el Experimento 1 se evaluó esta hipótesis, presentando el contexto por sí solo después de la extinción.

Por otro lado, si el efecto de la CE es debido a la transferencia de las propiedades inhibitorias del contexto a la CE, entonces, la CE puede transferir su efecto a otro estímulo. Rescorla (1976) demostró que las propiedades inhibitorias de un inhibidor condicionado pueden transferirse a otro estímulo, utilizando procedimientos para la adquisición de condicionamiento de segundo orden. En el Experimento 2 se evaluó si un estímulo asociado a la CE produce el mismo efecto que ella, luego de presentaciones simultáneas de este estímulo y la CE.

Experimento 1

El Experimento 1 tuvo dos objetivos. Primero, se evaluó si una CE logra atenuar la readquisición de la tolerancia condicionada al etanol, de manera similar a como ha sido examinada en recuperación espontánea (Brooks, 2005; Brooks et al., 2004). Segundo, en este experimento se evaluó si la exposición al contexto de extinción reduce el efecto de una CE en la readquisición de la tolerancia condicionada al etanol. Para ello, se utilizó un diseño factorial de dos factores: CE (presentación de la CE en readquisición versus no presentación) × Exposición (exposición al contexto de extinción versus no exposición al contexto de extinción). Esto resultó en un diseño experimental de cuatro grupos (CE-No Exposición, CE-Exposición, No CE-Exposición y No CE-No Exposición). El diseño del experimento está resumido en la Tabla 1.

Tabla 1
Diseño del Experimento 1

Grupo	Pre-exposición	Adquisición	Extinción	Exposición	Readquisición	RC esperada
CE-No Exposición				(C)		Baja
CE- Exposición				(B)	(D) EC - EI + CE	Alta
No CE- Exposición	(A) Sal	(A) EC - EI	(B) EC + CE	(B)		Alta
No CE-No Exposición				(C)	(D) EC - EI	Alta

Nota. La letra entre paréntesis (A, B, C y D) denota distintos contextos. EC es el estímulo condicionado. CE es la clave de extinción. Ambos estímulos son un tono de 1000 Hz o una luz parpadeante de 1,5 Hz, contrabalanceados. EI es una inyección intraperitoneal de etanol. Sal es una inyección intraperitoneal de solución salina. La columna RC esperada corresponde a la respuesta condicionada esperada de cada grupo.

Método

Sujetos. Se utilizaron 40 ratas macho Sprague Dawley como sujetos, separadas en cuatro grupos ($n_s = 10$). Las ratas provinieron del vivero de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile. El trabajo experimental siguió los lineamientos aprobados por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile para el proyecto FONDECYT 1130117. Al inicio del experimento la media de peso de los sujetos fue de 357 g. y la edad mínima fue de 90 días. Los animales fueron mantenidos en jaulas individuales bajo un ciclo de luz/oscuridad, comenzando el semi ciclo de luz a las 7:00 horas y el de oscuridad a las 19:00 horas. Los animales tuvieron libre acceso a agua y recibieron 25 g de comida diarios. Se controló semanalmente el peso de los sujetos para ajustar la dosis de la solución a inyectar.

Aparatos. El experimento se llevó a cabo en una sala que contaba con luz indirecta de una ampolleta Softlight de General Electric de 230 V y 60 W. La luz se ubicó bajo la mesa experimental. Se utilizaron dos planos de deslizamiento al mismo tiempo para cada ensayo, avanzando, así, de a dos sujetos a la vez. Cada plano de deslizamiento estaba hecho de una caja de policarbonato sin cubierta de 50 cm de largo, 20 cm de ancho y 30 cm de alto. En uno de los costados de 20 cm estaba conectada una polea a una manivela por medio de un cordón de 3 mm de diámetro, de tal manera que el rotar de la manivela recogía el cordón e inclinaba la caja. El giro de la manivela fue realizado a 120 rpm. En la base del lado opuesto se fijó un transportador, a un costado de la pared de la caja, de manera que la línea del piso marcara 0° en posición de descanso y marcara el grado de inclinación a medida que se rotaba la manivela y se levantaba la caja. Los sujetos se colocaron en el extremo de la caja que se levanta. En línea con estudios previos, la variable dependiente es el grado de inclinación de la caja en que los sujetos se deslizan al fondo de esta. La obtención de mayores grados de inclinación, en presencia de los efectos del etanol, indican mayor tolerancia.

Los contextos físicos consistieron en cubiertas para las paredes transparentes del plano de deslizamiento con distintos patrones de color blanco y negro. Un contexto estuvo conformado por paredes blancas. Otro contexto fue hecho de paredes negras. Otro contexto estuvo conformado por un patrón de ajedrez blanco y negro, con cuadros de 3 x 3 cm. Por último, un contexto estuvo conformado por un patrón de franjas blancas y negras verticales, de 2 cm de ancho. Los contextos fueron contrabalanceados entre sujetos para cada una de las fases.

Dos estímulos fueron utilizados a lo largo del experimento. Uno de ellos fue un estímulo auditivo de 1000 Hz y 40 dB (medido sobre el ruido ambiental de la sala experimental), generado utilizando el software NCH Tone Generator (NCH Software) y entregado utilizando parlantes Juster de 60 W a la habitación donde se encontraban los planos de deslizamiento. El otro estímulo consistió en una luz emitida por lámparas de Tungsteno de 24 W intermitentes a una frecuencia de 1,5 Hz. Ambos estímulos fueron encendidos y apagados manualmente y fueron contrabalanceados para servir como EC y CE.

Como EI se utilizó el efecto de una inyección intraperitoneal de una solución de 20% de etanol al 95% diluido en suero fisiológico. La dosis fue de 0,0125 ml de solución por gramo de peso. En los ensayos que no se presentó el EI, se inyectó solo suero en un volumen equivalente a la dosis de etanol. Se utilizaron agujas

hipodérmicas de 13 x 0,4 mm y jeringas de 10 ml. Se utilizó un visillo de 15 cm de ancho para envolver e inmovilizar al animal antes de cada inyección.

Procedimiento. Cada ensayo se realizó de la misma manera, con dos sujetos en la sala experimental al mismo tiempo. Cada sujeto recibió la inyección intraperitoneal, luego se ingresó al plano de deslizamiento y finalmente se iniciaron los estímulos requeridos para el ensayo. Las mediciones a la respuesta atáxica se realizaron a los 2, 4 y 6 minutos luego de la inyección. El orden de manipulación de los sujetos se contrabalanceó por día.

Pre-exposición. Durante los días 1 al 7, todos los sujetos pasaron por una fase de exposición a la inyección, con el objetivo de disminuir la capacidad de la inyección de asociarse con los efectos del etanol. Se realizaron dos inyecciones diarias de suero fisiológico en el Contexto A, separadas por 4 horas.

Adquisición. Durante los días 15 al 21, todos los sujetos recibieron dos presentaciones diarias del EC con el EI de manera simultánea, en dos sesiones separadas por 4 horas, en el Contexto A. Durante los días 8 al 14, los sujetos permanecieron en sus cajas-hogar debido a problemas técnicos.

Extinción. Durante los días 22 al 41, todos los sujetos recibieron dos inyecciones de suero fisiológico en dos sesiones diarias separadas por 4 horas, en el Contexto B. En la primera sesión diaria se presentó la CE y en la segunda, el EC. Cada cuarto día de esta fase ambas sesiones diarias se realizaron con el EC. El total de ensayos con CE fue de 15 y el total con el EC, de 20.

Exposición al contexto. Durante los días 42 al 47, los sujetos del Grupo CE-Exposición y No CE-Exposición fueron expuestos al Contexto B, mientras que los sujetos de los grupos CE-No Exposición y No CE-No Exposición fueron expuestos a un contexto novedoso, el Contexto C. Se realizaron dos sesiones diarias de 10 minutos cada una, separadas por 4 horas.

Readquisición. Durante los días 48 al 52, todos los sujetos recibieron dos sesiones diarias separadas por 4 horas del EI en presencia del EC en el Contexto D. Para los grupos CE-Exposición y CE-No Exposición, también se presentó la CE junto con el EC. Los grupos No CE-Exposición y No CE-No Exposición recibieron presentaciones del EC por sí solo.

Análisis de datos. Los datos se analizaron con varios análisis de varianza (ANOVA) mixtos o factoriales. Para los análisis se utilizó el promedio de las mediciones realizadas a los 2, 4 y 6 minutos después del inicio del EC. Para la fase de adquisición se realizó un ANOVA de medidas repetidas con Sesión (1 a 14) como factor intra-sujeto, junto con otro ANOVA de una vía con Exposición (exposición al contexto y no exposición al contexto) y CE (CE y No CE) como factores inter-sujeto, con los datos del último día de adquisición. Para analizar el efecto del procedimiento de extinción de la tolerancia se realizó un ANOVA mixto con Fase (última sesión de adquisición y primera sesión de readquisición) como factor intra-sujeto, junto con Exposición (exposición al contexto y no exposición al contexto) y CE (CE y No CE) como factores inter-sujeto y se examinaron los efectos con la prueba post-hoc de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Por último, para la readquisición, las 8 sesiones fueron promediadas por sujeto y se analizaron en un ANOVA factorial con Exposición (exposición al contexto y no exposición al contexto) y CE (CE durante la readquisición y No CE durante la readquisición) como factores inter-sujeto.

Resultados

El análisis de adquisición reveló que hubo un aumento en los grados de inclinación a lo largo de las sesiones de adquisición, $F(13, 507) = 298,31$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,88$, 95% IC de η_p^2 [0,86, 0,89], lo que indica que los sujetos adquirieron tolerancia a los efectos atáxicos del etanol. En la Figura 1 pueden observarse los promedios de los grados de inclinación en cada sesión y los 95% ICs. No hubo efectos de Exposición, $F(1, 36) = 0,06$, $p = 0,815$, de CE, $F(1, 36) = 1,53$, $p = 0,223$, ni interacción entre ambos, $F(1, 36) = 0,26$, $p = 0,608$.

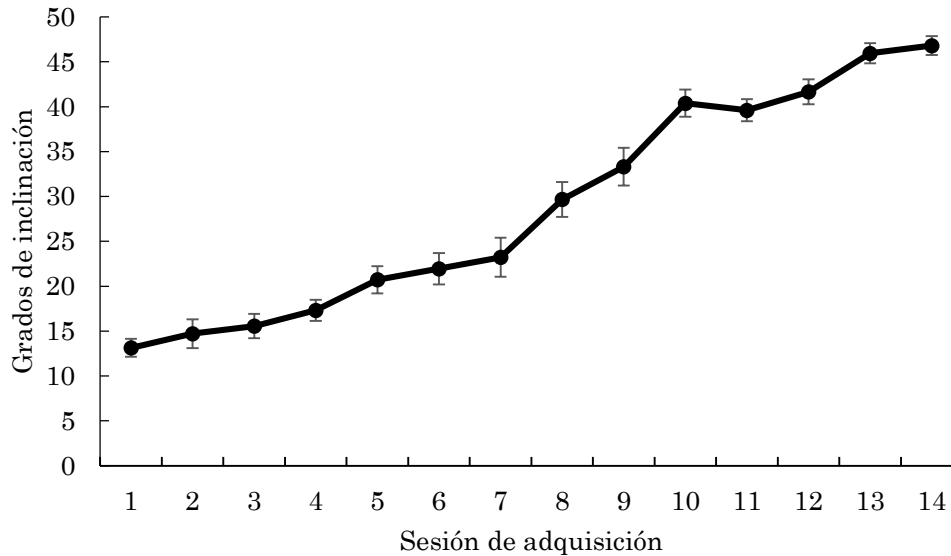


Figura 1. Resultados de adquisición del Experimento 1. Promedio de los grados de inclinación de todos los sujetos por sesión de adquisición. Valores más altos indican más tolerancia a los efectos del etanol. Las barras indican 95% de intervalo de confianza.

El análisis de extinción reveló una disminución de los grados de inclinación en la primera sesión de readquisición, $F(1, 36) = 1372,89$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,97$, 95% IC de η_p^2 [0,95, 0,98]. También, los sujetos expuestos al contexto de extinción tuvieron menor nivel de RC en la primera sesión de readquisición, indicado por el efecto de Exposición, $F(1, 36) = 8,39$, $p = 0,006$, $\eta_p^2 = 0,19$, 95% IC de η_p^2 [0,02, 0,39], y la interacción Fase \times Exposición, $F(1, 36) = 7,64$, $p = 0,008$, $\eta_p^2 = 0,17$, 95% IC de η_p^2 [0,01, 0,37]. Los 95% ICs de las medias son [45,15, 48,20] para el último ensayo de adquisición sin exposición, [10,69, 14,70] para el primer ensayo de readquisición sin exposición, [45,40, 48,45] para el último ensayo de adquisición con exposición y [15,66, 19,66] para el primer ensayo de readquisición con exposición. La prueba LSD de Fisher indica que los sujetos expuestos al contexto de extinción tuvieron menor nivel de RC en la primera sesión de readquisición ($p < 0,001$), pero no fueron distintos en el último ensayo de adquisición ($p = 0,840$). No hubo un efecto de CE, $F(1, 36) = 0,74$, $p = 0,395$, ni interacción entre Exposición y CE, $F(1, 36) = 0,11$, $p = 0,734$. Tampoco hubo una interacción entre Fase y CE, $F(1, 36) = 0,40$, $p = 0,529$, ni una interacción triple entre todos los factores, $F(1, 36) = 1,01$, $p = 0,321$.

Para la fase de readquisición, el Grupo CE-Exposición tuvo un promedio de grados de inclinación de 34,74 ($DE = 2,66$), el Grupo CE-No Exposición, uno de 21,29 ($DE = 3,41$), el Grupo No CE-Exposición, uno de 35,15 ($DE = 2,01$) y el Grupo No CE-No Exposición, uno de 34,26 ($DE = 1,59$). Los 95% ICs de las medias son [32,83, 36,64], [18,84, 23,73], [33,7, 36,6] y [33,13, 35,40], respectivamente. Este análisis reveló que la presencia de la CE redujo la readquisición, $F(1, 36) = 70,53$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,66$, 95% IC de η_p^2 [0,45, 0,76]. También, los sujetos que tuvieron exposición al contexto de extinción tuvieron una readquisición más alta, $F(1, 36) = 80,90$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,69$, 95% IC de η_p^2 [0,49, 0,78]. El Grupo CE-No Exposición tuvo una readquisición más baja que el resto de los grupos, indicado por la interacción Exposición \times CE, $F(1, 36) = 62,10$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,63$, 95% IC de η_p^2 [0,40, 0,74].

En resumen, el Experimento 1 mostró que una CE reduce la readquisición de la respuesta de tolerancia al etanol. Este experimento también mostró que la exposición al contexto disminuye la capacidad de la CE de reducir la readquisición de la tolerancia condicionada (Figura 2).

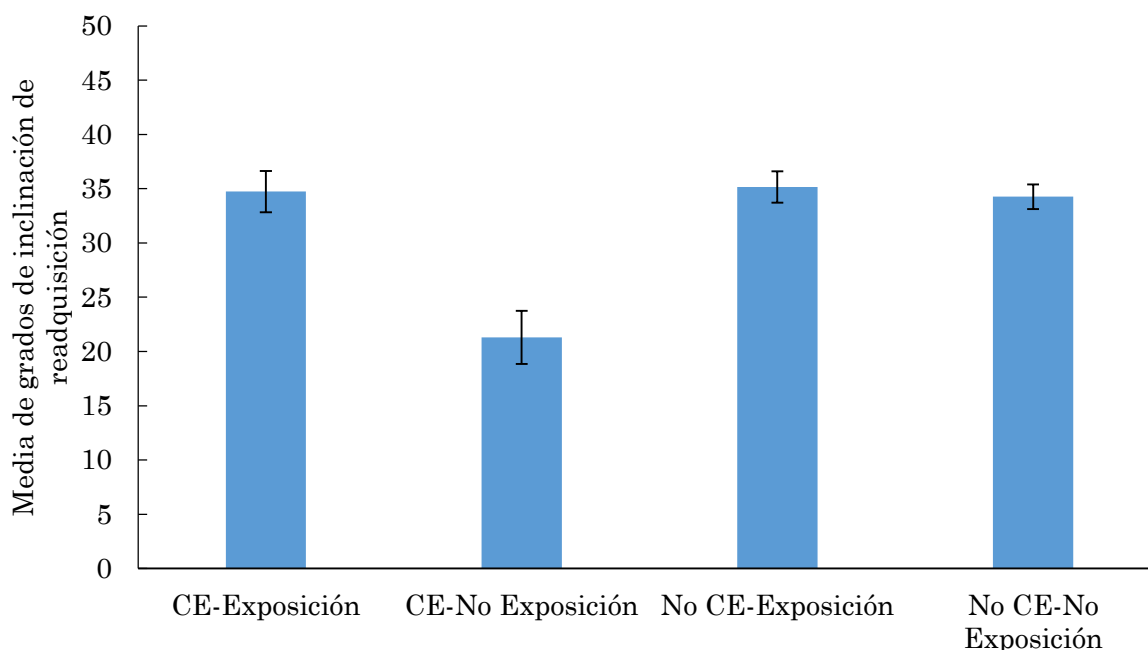


Figura 2. Resultados de readquisición del Experimento 1. Los grados de inclinación se refieren al grado en que el sujeto cae al fondo de la caja. Cada barra representa el promedio de todas las sesiones de readquisición por grupo. Valores más altos indican una mayor readquisición. Las líneas verticales superiores representan el intervalo de confianza del promedio con un 95% de seguridad.

Discusión Experimento 1

El Experimento 1 documentó que una CE reduce la readquisición de la respuesta de tolerancia. Adicionalmente, el hecho de que la exposición al contexto de extinción redujo la efectividad de la CE sugiere que la asociación entre el contexto de extinción y la CE media el funcionamiento de la última. Al respecto, considérese un punto de vista acerca de modulación del funcionamiento de la CE. Al ser extinguido, el EC se vuelve ambiguo (está asociado tanto con la ocurrencia como con la ausencia del EI). La CE está presente junto con el EC solo cuando el EI está ausente, por lo cual la EC adquiere la capacidad de desambiguar el rol del EC. Bajo dicha interpretación, la exposición al contexto de extinción no debería afectar el funcionamiento de la CE, debido a que el rol desambiguador de la CE no depende del contexto de extinción. Los resultados son inconsistentes con este mecanismo. Similarmente, si se supone que la CE adquiere la capacidad de inhibir la representación del EI, la presentación del contexto de extinción no debiese haber afectado la capacidad inhibitoria de la CE (ya que no hay presentaciones adicionales de la CE durante esta fase). Así, la explicación favorecida por los resultados es aquella que supone que la CE tiene un vínculo secundario con el aprendizaje que ocurre durante la extinción. Es decir, el efecto de la CE no depende de un efecto directo sobre la representación del EI, sino que de su capacidad para recuperar la representación del contexto de extinción. El contexto, en este caso, como se explicó anteriormente, puede ser tanto un modulador como un inhibidor de la RC y, mediante esta vía, las CE lograrían reducir la readquisición de la RC.

Experimento 2

El Experimento 1 mostró que la CE es capaz de reducir la readquisición de la respuesta de tolerancia previamente extinguida, pero que dicha capacidad fue reducida luego de exponer a los sujetos al contexto de extinción por sí solo (i.e., grupos CE-No Exposición y CE-Exposición en la Figura 2). Una posible explicación para este resultado es que la exposición al Contexto B debilitó la asociación entre la CE y el contexto de extinción, una asociación que resultaría necesaria para que la CE afecte la recuperación de la respuesta. Si

la efectividad de la CE es debida a su asociación con el contexto, entonces, debiese ser posible transferir dicha efectividad a un nuevo estímulo (o clave secundaria; CS), mediante pareamientos entre la CE y la CS.

El objetivo del Experimento 2 fue evaluar si una CS, asociada a la CE, adquiere potencialmente las capacidades de la CE, mediante el condicionamiento de segundo orden de las potenciales propiedades inhibitorias del contexto de extinción. Para ello, se implementó un diseño factorial de dos factores en el que se manipuló el estímulo presentado durante la readquisición y el pareamiento entre CS y CE: Clave (CE versus CS) \times Pareamiento (pareadas versus no pareadas). Esto resulta en cuatro grupos: CE-Pareado, CE-No Pareado, CS-Pareado y CS-No Pareado. Adicionalmente, se incluyó un quinto grupo al que no se presentó ningún estímulo durante la readquisición (grupo Extinción) para estimar el efecto de la CE. Este grupo difiere de los otros cuatro en que no tuvo estímulos adicionales durante la extinción y no pasó por una etapa de pareamiento de estímulos. La Tabla 2 resume el diseño experimental del Experimento 2.

Tabla 2
Diseño del Experimento 2

Grupo	Pre-exposición	Adquisición	Extinción	Pareamiento	Readquisición	RC esperada
CE-Pareado				CE - CS		Baja
CE-No Pareado				CE / CS	EC - EI + CE	Baja
CS-Pareado	Sal	EC - EI	EC + CE	CE - CS		Baja
CS-No Pareado				CE / CS	EC - EI + CS	Alta
Extinción			EC	--	EC - EI	Alta

Nota. CE es la clave de extinción y CS es la clave secundaria. EC es el estímulo condicionado. Los estímulos fueron contrabalanceados entre un tono de 1000 Hz, un ruido blanco y una luz parpadeante de 1,2 Hz. EI es el efecto de una inyección intraperitoneal de etanol. Sal es una inyección intraperitoneal de solución salina. En la columna de Pareamiento - indica que dos estímulos están pareados y / indica que dos estímulos están explícitamente no pareados. La columna RC esperada corresponde a la respuesta condicionada esperada de cada grupo.

Método

Sujetos y aparatos. Se utilizaron 40 ratas Sprague Dawley, separadas en cinco grupos ($n_s = 8$) del mismo origen y bajo condiciones similares a las del Experimento 1. Los aparatos y procedimientos fueron los mismos que los del Experimento 1, a excepción de que en este experimento se usó un único contexto, definido como las plataformas de deslizamiento, sin paredes con patrones.

Procedimiento.

Pre-exposición y adquisición. Durante los días 1 al 7, se realizaron sesiones de pre-exposición similares al Experimento 1. Durante los días 8 al 42, se realizaron dos ensayos diarios, separados por 4 horas. Este procedimiento difirió de aquel usado en el Experimento 1, en que, durante esta fase, el primer ensayo de cada día consistió en la administración de una inyección de suero fisiológico, mientras que el segundo ensayo del día consistió en la administración de una inyección de la solución de etanol, con el objetivo de reducir más profundamente la capacidad de la inyección de asociarse con los efectos del etanol. De esta manera, se realizó solo un ensayo de adquisición cada día. Para igualar la cantidad de ensayos de adquisición entregados en el Experimento 1 y el nivel de tolerancia alcanzada en el mismo, se realizaron 35 ensayos de adquisición de esta manera.

Extinción. Durante los días 43 al 52 se realizaron dos ensayos diarios de extinción, de la misma manera que en el Experimento 1. La CE fue presentada de la misma manera que en el Experimento 1.

Pareamiento de CE y CS. Durante los días 54 al 56, se realizaron dos sesiones separadas por 4 horas, en las cuales no se presentaron inyecciones ni se realizaron medidas del plano de deslizamiento. Para los grupos CE-Pareado y CS-Pareado, la CE y la CS se presentaron de manera simultánea durante 6 minutos. Para los grupos CE-No Pareado y CS-No Pareado, la CE se presentó por sí sola en la primera sesión y la CS,

por sí sola en la segunda sesión diaria. Los animales del grupo Extinción permanecieron en sus cajas-hogar durante esta fase.

Readquisición. Durante los días 57 al 64, se realizó una sesión diaria en la que se presentó el EC junto con el EI, de la misma manera que en la fase de Adquisición. Para los grupos CE-Pareado y CE-No Pareado, se presentó la CE de manera simultánea con el EC. Para los grupos CS-Pareado y CS-No Pareado, se presentó la CS de manera simultánea con el EC. Al Grupo Extinción no se le presentó ningún estímulo extra.

Análisis de datos. Al igual que en el Experimento 1, se utilizó el promedio de las mediciones realizadas a los 2, 4 y 6 minutos durante cada ensayo. Primero, se realizó un ANOVA de medidas repetidas para los ensayos de adquisición con Sesión (1 a 35) como factor intra-sujeto y otro ANOVA de una vía con Grupo (CE-Pareado, CS-Pareado, CE-No Pareado, CS-No Pareado y Extinción) como factor inter-sujeto, con los datos del último día de adquisición. Para inspeccionar los resultados se utilizó la prueba post-hoc LSD de Fisher. Para analizar la efectividad de la extinción se realizó un ANOVA mixto con Ensayo (último ensayo de adquisición y el primero de readquisición) como factor intra-sujeto y Grupo como factor inter-sujeto. Los datos de la fase de readquisición fueron promediados por sujeto y se analizaron en un ANOVA factorial con Clave en test (CS o CE) y Pareamiento (Pareado o No Pareado) como factores inter-sujeto, excluyendo el grupo de Extinción. Por último, para contrastar el efecto de la CE en la recuperación de respuesta, se realizó un ANOVA de una vía, uniendo los grupos con CE, por una parte, y el grupo Extinción, por otra.

Resultados

Dos sujetos no fueron incluidos en los análisis debido a que murieron durante el procedimiento. Los sujetos fueron uno del Grupo Extinción y uno del Grupo CS-Pareado. El análisis de adquisición reveló un aumento de los grados de inclinación a través de las sesiones, $F(34, 1224) = 28,75$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,44$, 95% IC de η_p^2 [0,39, 0,46]. Las medias de los grados de inclinación en cada sesión y los 95% ICs se muestran en la Figura 3. Adicionalmente, no hubo diferencias entre los grupos, $F(4, 33) = 0,32$, $p = 0,857$, en la última sesión de adquisición. Las medias y sus respectivos 95% ICs pueden observarse en la Tabla 3.

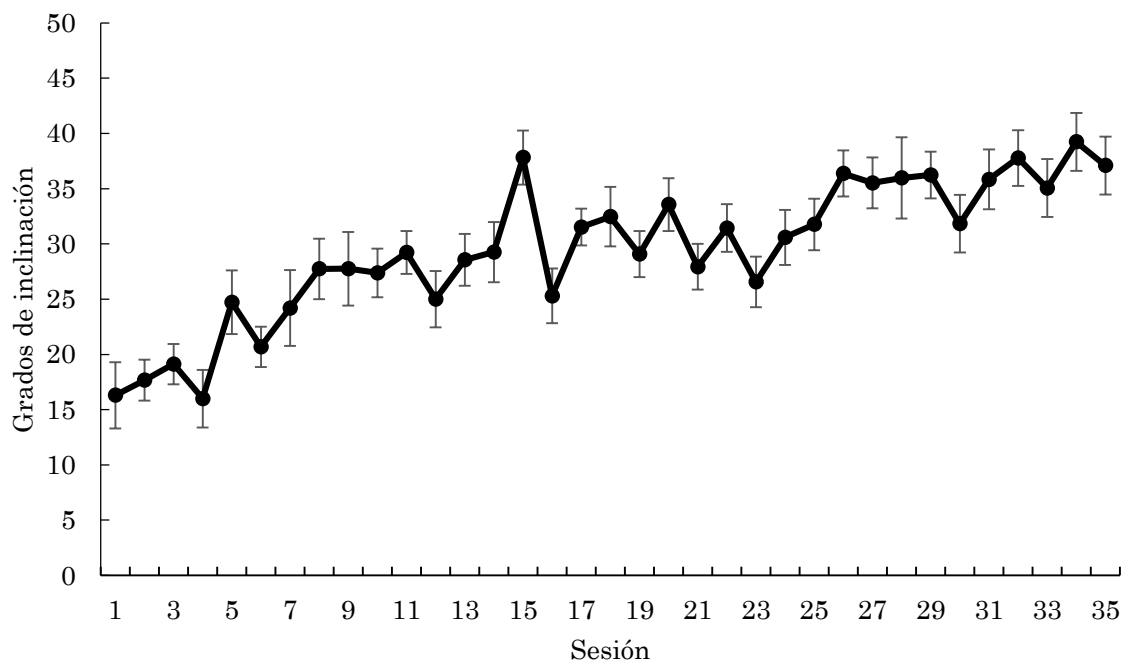


Figura 3. Resultados de adquisición del Experimento 2. Promedio de los grados de inclinación de todos los sujetos por sesión de adquisición. Valores más altos indican más tolerancia a los efectos del etanol. Las barras indican 95% de intervalo de confianza.

Tabla 3
Medias e Intervalos de Confianza de la Fase de Adquisición del Experimento 2

Sesión	CE-Pareado (n = 8)		CS-Pareado (n = 7)		CE-No Pareado (n = 7)		CS-No Pareado (n = 8)		Extinción (n = 7)	
	M (DE)	95% IC	M (DE)	95% IC	M (DE)	95% IC	M (DE)	95% IC	M (DE)	95% IC
1	16,00 (8,98)	[8,49, 23,51]	21,76 (14,44)	[8,40, 35,12]	14,52 (5,11)	[9,80, 19,25]	12,19 (3,75)	[8,73, 15,65]	13,90 (2,64)	[11,47, 16,34]
2	19,50 (5,57)	[14,84, 24,16]	16,38 (4,07)	[12,62, 20,14]	14,76 (3,57)	[11,46, 18,07]	17,00 (5,00)	[12,38, 21,62]	22,24 (8,64)	[14,25, 30,23]
3	19,00 (6,11)	[13,89, 24,11]	22,00 (4,78)	[17,58, 26,42]	15,33 (3,92)	[11,71, 18,96]	14,33 (6,09)	[8,70, 19,96]	23,48 (1,60)	[22,00, 24,95]
4	15,92 (9,50)	[7,98, 23,86]	20,10 (9,62)	[11,20, 28,99]	16,76 (11,28)	[6,33, 27,20]	15,19 (7,51)	[8,25, 22,13]	14,19 (3,75)	[10,73, 17,65]
5	29,88 (10,88)	[20,78, 38,97]	24,38 (9,33)	[15,76, 33,01]	25,10 (9,79)	[16,04, 34,15]	23,43 (8,85)	[15,24, 31,62]	21,76 (4,25)	[17,83, 25,69]
6	23,42 (3,83)	[20,21, 26,62]	25,90 (6,10)	[20,27, 31,54]	19,06 (5,19)	[14,26, 23,87]	19,00 (6,09)	[13,37, 24,63]	16,90 (3,28)	[13,88, 19,93]
7	28,63 (11,95)	[18,63, 38,62]	22,76 (11,63)	[12,01, 33,52]	22,71 (10,22)	[13,26, 32,17]	22,95 (10,90)	[12,87, 33,04]	24,05 (8,21)	[16,46, 31,64]
8	32,33 (7,31)	[26,22, 38,44]	26,00 (11,09)	[15,74, 36,26]	22,67 (6,95)	[16,24, 29,09]	24,05 (7,42)	[17,18, 30,91]	35,00 (5,26)	[30,13, 39,87]
9	32,50 (9,85)	[24,26, 40,74]	26,05 (9,34)	[17,41, 34,68]	25,29 (6,69)	[19,10, 31,47]	21,71 (10,90)	[11,64, 31,79]	31,38 (9,32)	[22,76, 40,00]
10	31,29 (6,46)	[25,89, 36,69]	28,81 (4,50)	[24,65, 32,97]	27,62 (5,65)	[22,39, 32,85]	22,90 (7,12)	[16,32, 29,49]	29,48 (8,64)	[21,48, 37,47]
11	32,58 (7,25)	[26,53, 38,64]	28,10 (5,83)	[22,70, 33,49]	30,43 (4,54)	[26,23, 34,62]	31,52 (6,05)	[25,92, 37,12]	25,90 (3,32)	[22,83, 28,98]
12	25,13 (9,72)	[17,00, 33,25]	27,81 (7,78)	[20,62, 35,00]	24,38 (8,56)	[16,46, 32,30]	23,86 (6,86)	[17,51, 30,20]	23,19 (4,68)	[18,86, 27,52]
13	30,46 (4,74)	[26,49, 34,42]	23,38 (3,38)	[20,26, 26,51]	29,81 (6,49)	[23,81, 35,81]	26,52 (7,93)	[19,19, 33,86]	32,57 (10,24)	[23,11, 42,04]
14	35,29 (9,49)	[27,36, 43,22]	26,00 (7,02)	[19,51, 32,49]	26,29 (9,46)	[17,53, 35,04]	29,83 (10,93)	[19,72, 39,94]	29,48 (3,78)	[25,98, 32,97]
15	35,92 (6,51)	[30,47, 41,36]	42,81 (5,74)	[37,50, 48,12]	38,57 (6,05)	[32,98, 44,17]	38,90 (8,57)	[30,98, 46,83]	37,43 (6,76)	[31,18, 43,68]
16	26,08 (8,64)	[18,86, 33,31]	27,67 (9,51)	[18,87, 36,46]	28,52 (7,54)	[21,55, 35,50]	25,14 (7,23)	[18,46, 31,83]	22,33 (6,86)	[15,99, 28,67]
17	35,75 (4,89)	[31,66, 39,84]	34,19 (2,46)	[31,91, 36,47]	28,52 (5,29)	[23,63, 33,41]	30,52 (3,67)	[27,13, 33,91]	30,10 (3,56)	[26,80, 33,39]
18	31,71 (9,29)	[23,94, 39,48]	30,90 (11,88)	[19,92, 41,89]	34,81 (10,33)	[25,26, 44,36]	34,52 (6,94)	[28,10, 40,95]	33,14 (4,50)	[28,98, 37,31]
19	28,13 (7,32)	[22,00, 34,25]	29,80 (6,54)	[21,68, 37,92]	30,24 (8,15)	[22,70, 37,78]	31,19 (7,47)	[24,28, 38,10]	28,38 (3,57)	[25,08, 31,68]
20	33,92 (7,78)	[27,41, 40,42]	38,39 (5,48)	[32,64, 44,14]	31,43 (10,39)	[21,82, 41,04]	34,14 (4,92)	[29,59, 38,70]	33,86 (6,71)	[27,65, 40,06]
21	27,67 (9,06)	[20,09, 35,24]	24,94 (5,87)	[18,78, 31,11]	28,57 (7,48)	[21,65, 35,49]	27,38 (3,54)	[24,11, 30,65]	31,00 (5,66)	[25,77, 36,23]
22	29,38 (8,11)	[22,60, 36,15]	33,00 (4,84)	[27,93, 38,07]	34,62 (6,86)	[28,28, 40,96]	30,57 (4,35)	[26,55, 34,60]	31,81 (5,42)	[26,80, 36,82]
23	26,88 (7,35)	[20,73, 33,02]	20,67 (4,94)	[15,48, 25,85]	32,86 (7,94)	[25,52, 40,20]	26,48 (5,49)	[21,40, 31,56]	28,81 (4,34)	[24,80, 32,82]
24	27,46 (6,71)	[21,85, 33,07]	34,33 (7,78)	[26,17, 42,50]	28,86 (6,90)	[22,48, 35,24]	29,62 (7,77)	[22,43, 36,81]	36,67 (7,05)	[30,15, 43,18]
25	29,83 (10,53)	[21,03, 38,64]	35,56 (7,47)	[27,72, 43,39]	31,90 (6,75)	[25,66, 38,15]	33,24 (4,06)	[29,48, 36,99]	28,52 (6,63)	[22,39, 34,66]
26	40,50 (5,07)	[36,26, 44,74]	35,50 (8,24)	[26,85, 44,15]	38,43 (4,86)	[33,93, 42,92]	35,38 (7,04)	[28,87, 41,89]	32,33 (4,92)	[27,78, 36,89]
27	37,96 (3,94)	[34,67, 41,25]	38,33 (4,10)	[34,03, 42,63]	36,14 (8,05)	[28,70, 43,59]	31,33 (9,17)	[22,85, 39,81]	35,76 (8,33)	[28,06, 43,46]
28	36,71 (6,72)	[31,09, 42,33]	38,11 (7,89)	[29,83, 46,39]	35,24 (8,75)	[27,15, 43,33]	38,86 (21,63)	[18,85, 58,87]	33,38 (9,10)	[24,96, 41,80]
29	41,71 (4,31)	[38,11, 45,31]	36,72 (5,43)	[31,03, 42,42]	32,62 (7,17)	[25,99, 39,25]	33,86 (6,00)	[28,31, 39,41]	35,38 (7,54)	[28,41, 42,35]

(continúa)

Tabla 3 (conclusión)

Medias e Intervalos de Confianza de la Fase de Adquisición del Experimento 2

Sesión	CE-Pareado (n = 8)		CS-Pareado (n = 7)		CE-No Pareado (n = 7)		CS-No Pareado (n = 8)		Extinción (n = 7)	
	<i>M (DE)</i>	95% IC	<i>M (DE)</i>	95% IC	<i>M (DE)</i>	95% IC	<i>M (DE)</i>	95% IC	<i>M (DE)</i>	95% IC
30	33,75 (7,68)	[27,33, 40,17]	35,83 (9,07)	[26,32, 45,35]	31,86 (7,25)	[25,15, 38,56]	29,10 (7,92)	[21,77, 36,42]	32,62 (6,60)	[26,52, 38,72]
31	39,21 (6,91)	[33,43, 44,98]	40,83 (8,16)	[32,27, 49,40]	32,90 (11,01)	[22,72, 43,09]	35,43 (7,32)	[28,66, 42,20]	32,24 (7,85)	[24,98, 39,50]
32	37,79 (6,59)	[32,28, 43,30]	40,67 (10,44)	[29,71, 51,62]	40,95 (5,34)	[36,01, 45,89]	33,67 (6,64)	[27,52, 39,81]	35,95 (9,96)	[26,74, 45,17]
33	38,33 (9,20)	[30,65, 46,02]	33,44 (9,84)	[23,12, 43,77]	31,76 (4,63)	[27,48, 36,04]	33,48 (7,92)	[26,15, 40,80]	36,38 (8,90)	[28,15, 44,61]
34	41,08 (6,04)	[36,03, 46,13]	39,00 (7,50)	[31,12, 46,88]	42,19 (8,37)	[34,45, 49,93]	35,86 (9,39)	[27,17, 44,55]	37,86 (9,29)	[29,27, 46,44]
35	39,17 (6,70)	[33,56, 44,77]	38,67 (6,43)	[31,92, 45,41]	37,33 (6,44)	[31,38, 43,29]	37,90 (9,27)	[29,33, 46,48]	36,33 (9,66)	[27,40, 45,26]

Nota. *M* = Media, *DE* = Desviación estándar, *IC* = Intervalo de confianza.

El análisis de extinción reveló una reducción de los grados de inclinación después de la extinción, $F(1, 30) = 16,65$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,36$, 95% IC de η_p^2 [0,09, 0,55]. Los promedios para el último ensayo de adquisición son 36,33 ($DE = 2,96$) para el Grupo Extinción, 39,16 ($DE = 2,77$) para el Grupo CE-Pareado, 38,66 ($DE = 3,20$) para el Grupo CS-Pareado, 37,33 ($DE = 2,96$) para el Grupo CE-No Pareado y 37,90 ($DE = 2,96$) para el Grupo CS-No Pareado. Los 95% ICs de las medias son [30,27, 42,38], [33,50, 44,82], [32,12, 45,20], [31,27, 43,38] y [31,85, 43,95], respectivamente. Los promedios para el primer ensayo de readquisición son 36,10 ($DE = 1,90$) para el Grupo Extinción, 27,50 ($DE = 1,77$) para el Grupo CE-Pareado, 31,60 ($DE = 2,05$) para el Grupo CS-Pareado, 31,18 ($DE = 1,90$) para el Grupo CE-No Pareado y 30,66 ($DE = 1,90$) para el Grupo CS-No Pareado. Los 95% ICs de las medias son [32,21, 39,98], [23,87, 31,14], [27,40, 35,80], [27,29, 35,07] y [26,78, 34,55], respectivamente. Sin embargo, no hubo un efecto de Grupo, $F(4, 30) = 0,39$, $p = 0,809$, ni una interacción Sesión \times Grupo, $F(4, 30) = 1,41$, $p = 0,252$.

Para la fase de readquisición, la media del Grupo CE-Pareado fue de 27,5 ($DE = 6,25$), la del Grupo CE-No Pareado, 31,18 ($DE = 3,18$), la del Grupo CS-Pareado, 32,1 ($DE = 2,06$) y la del Grupo CS-No Pareado, 30,66 ($DE = 6,23$), 95% ICs [22,28, 32,72], [28,24, 34,12], [30,20, 34,00] y [24,25, 37,00], respectivamente (ver Figura 4). Los sujetos con CS pareada a la CE no fueron distintos de los con CS no pareada, $F(1, 25) = 0,35$, $p = 0,559$. La readquisición tuvo el mismo nivel al utilizar una CE o una CS, $F(1, 25) = 1,16$, $p = 0,291$, ni su interacción fue significativa, $F(1, 25) = 1,82$, $p = 0,188$.

Para el análisis del efecto de la CE, la media de los sujetos con CE fue de 29,22 ($DE = 5,24$) y la del Grupo de Extinción, 36,1 ($DE = 4,5$). La presencia de la CE disminuyó el nivel de readquisición, comparado con el Grupo Extinción, $F(1, 20) = 8,89$, $p = 0,007$, $\eta_p^2 = 0,30$, 95% IC de η_p^2 [0,03, 0,54] (Figura 5). Los 95% ICs de las medias fueron [26,31, 32,12] y [31,9, 40,29], respectivamente.

Se realizó otro ANOVA de una vía, pero ahora fusionando los grupos con CS y considerando el Grupo Extinción. La media de los sujetos con CS fue de 31,39 ($DE = 4,97$) y la del Grupo de Extinción, 36,10 ($DE = 4,50$). La presencia de la CS también redujo el nivel de readquisición, comparado con el Grupo Extinción, $F(1, 19) = 4,44$, $p = 0,048$, $\eta_p^2 = 0,19$, 95% IC de η_p^2 [0,00, 0,45]. Los 95% ICs de las medias son [28,52, 34,25] y [31,90, 40,29], respectivamente (Figura 5).

En la Figura 5 se muestran los grados de deslizamiento durante la readquisición unidos para los grupos con CE y los grupos con CS, y el grupo Extinción. En resumen, el Experimento 2 mostró que las CE reducen la readquisición de la tolerancia al efecto atáxico del etanol, en coherencia con lo observado en el Experimento 1. Adicionalmente, se observó que la presencia de la CS logró reducir la recuperación de respuesta, aunque en menor medida.

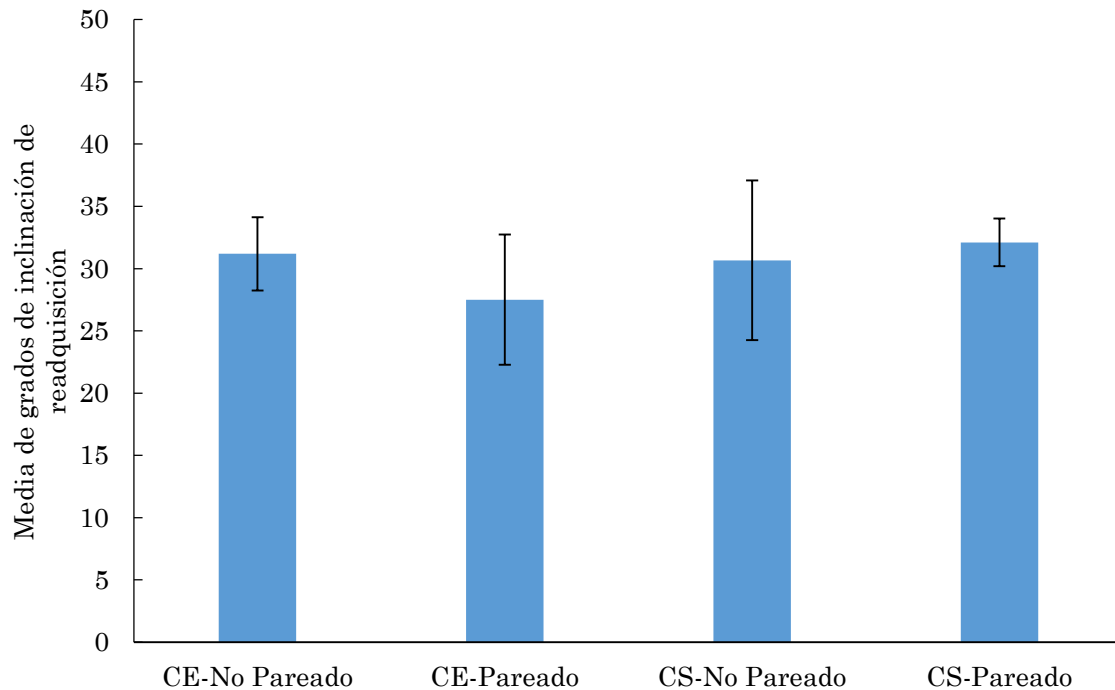


Figura 4. Resultados de readquisición del Experimento 2. Los grados de inclinación se refieren al grado en que el sujeto cae al fondo de la caja. Cada barra representa el promedio de todas las sesiones de readquisición por grupo. Valores más altos indican una mayor readquisición. Las líneas verticales superiores representan el intervalo de confianza del promedio con un 95% de seguridad.

Discusión Experimento 2

Al igual que el Experimento 1, el Experimento 2 documentó que la presentación de una CE redujo la readquisición de la respuesta de tolerancia, aunque en este caso dicho efecto fue más leve. Todos los grupos mostraron una reducción en el nivel de readquisición, comparado con un grupo de referencia (Grupo Extinción). Es decir, incluso un estímulo que no tiene relación con el contexto de extinción ni con la CE logró una reducción en la readquisición de la respuesta. Esto no es del todo sorprendente, ya que es posible que la CS haya producido la reducción de la respuesta de tolerancia debido a sus propios efectos incondicionados (inhibición externa; Pavlov, 1926/1927). Esto denota ciertas limitaciones del diseño experimental, pues es posible que el efecto de la CE no haya sido suficientemente fuerte para detectar diferencias entre los grupos con CE o con CS bajo sus distintas condiciones de apareamiento. El hecho de que la CS no fue presentada durante la extinción hace sencillo argumentar que su actuar en la readquisición no fue ni modulación ni inhibición. En vez, es probable que su novedad haya producido respuestas que contrarrestaron la RC (inhibición externa).

Discusión General

Los resultados de ambos experimentos mostraron que la CE redujo el nivel de la readquisición de la tolerancia condicionada al etanol. En el Experimento 1, la CE causó que la readquisición fuera más baja, comparando a los sujetos que no la recibieron. Fue interesante el hecho de que la exposición al contexto de extinción antes de la readquisición disminuyera el efecto de la CE. En el Experimento 2, la CE también produjo una readquisición más baja. Una CS reprodujo este efecto, pero sin estar necesariamente asociada a la CE: una CS explícitamente no pareada a la CE puede reducir la readquisición.

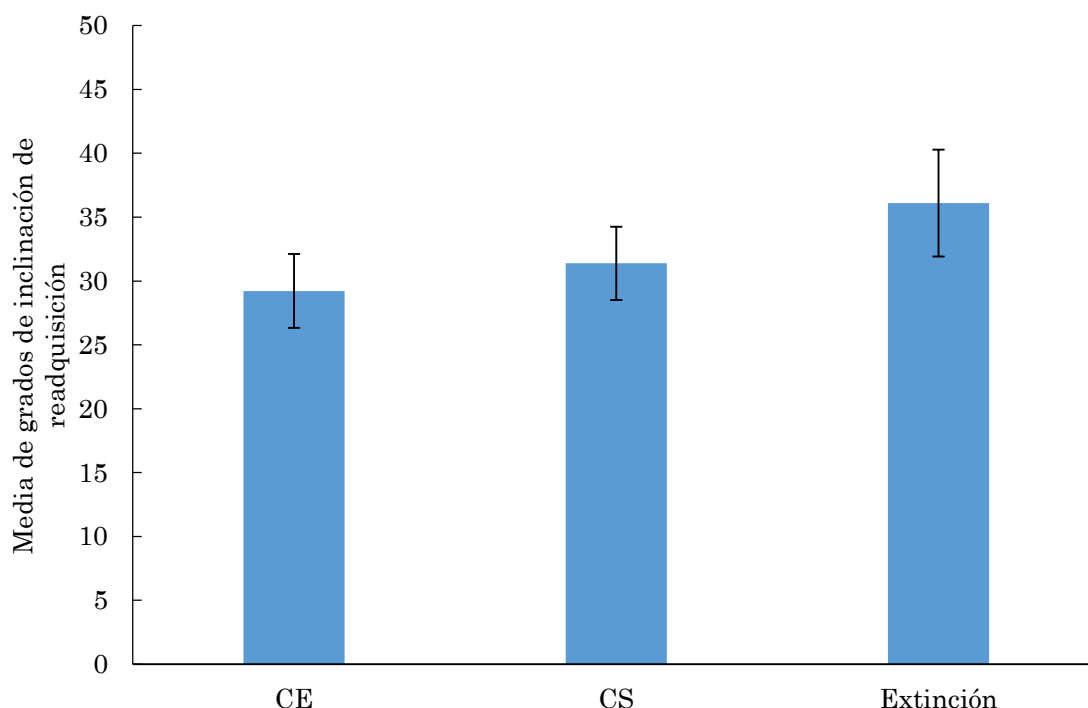


Figura 5. Resultados de readquisición del Experimento 2 con grupos fusionados. Los grados de inclinación se refieren al grado en que el sujeto cae al fondo de la caja. Cada barra representa el promedio de todas las sesiones de readquisición, con grupos con CE y con CS unidos, junto con el Grupo Extinción. Valores más altos indican una mayor readquisición. Las líneas verticales superiores representan el intervalo de confianza del promedio con un 95% de seguridad.

Tomados en conjunto, los resultados de ambos experimentos apoyan ciertas ideas respecto de la estructura asociativa de las CE. La más importante de estas es que la CE depende de una asociación con el contexto de extinción. La CE parece no funcionar por medio de un mecanismo que afecta directamente la recuperación de respuesta. El mecanismo, más bien, es indirecto, involucrando la influencia del contexto de extinción en la RC. Un resultado que apoya esta idea es la menor RC observada en los grupos con exposición al contexto de extinción (ver Figura 2). Es posible que en la readquisición la ausencia del contexto de extinción permite que la respuesta se recupere, pero la CE funciona como un recordatorio de aquel. Los resultados del Experimento 2 son inconsistentes con esta explicación ya que, si bien la CS también disminuyó la readquisición, lo hizo independientemente de su estado de asociación a la CE. La CS pudo haber reducido la RC por su mera presencia (i.e., inhibición externa; Pavlov, 1926/1927), en vez de funcionar como un recordatorio de la extinción.

La reducción de recuperación de la CS, independientemente de si fue asociada a la CE, apunta a una segunda característica del mecanismo de la CE: el efecto indirecto de la CE a veces puede resultar demasiado débil para ser transferido a otras claves. Es posible suponer que la CE adquiere sus capacidades mediante condicionamiento de segundo orden, en el cual es capaz de recuperar la asociación de primer orden que el contexto de extinción tiene respecto del EI. Si ese fuese el caso, entonces, la asociación entre la CS y la CE debe ser adquirida mediante condicionamiento de tercer orden. Incluso si la CS pudiese adquirir la misma capacidad de la CE, es posible que el efecto de la CE no sea lo suficientemente fuerte para ser transferido mediante condicionamiento de tercer orden. Esta explicación es compatible con una interpretación del efecto indirecto de la CE y con los resultados del Experimento 1.

Una limitación de los experimentos realizados es que ninguno de ellos permite diferenciar el mecanismo específico mediante el cual la CE produce sus efectos. En otras palabras, los experimentos desarrollados no permiten diferenciar entre inhibición y modulación. Futuras investigaciones deberían aplicar test de

sumación y de retardo de la adquisición, tanto a la CE como a la CS. Un resultado concordante con un mecanismo indirecto de las CE será el que ninguno de los dos estímulos pase los test de inhibición condicionada.

Si la CE funcionara modulando directamente la expresión de una asociación pavloviana inhibitoria del EC con el EI, presentar el contexto por sí solo no debiese haberla afectado. Los resultados del Experimento 1 indican, más bien, que el contexto tiene un rol asociativo activo dentro del efecto de las CE. Aunque la posible modulación del contexto no es posible de descartar, esta evidencia sugiere que la CE funciona mediante un mecanismo indirecto.

La expansión de la investigación respecto del funcionamiento de las CE y de la recuperación de respuesta aportará al conocimiento de sus estructuras asociativas. Esto se suma a otros reportes sobre métodos para profundizar la extinción (e.g., McConnell, Miguez & Miller, 2013; Miguez, Witnauer, Laborda & Miller, 2014) y sobre los mecanismos de la extinción en general (e.g., Miller, Laborda, Polack & Miguez, 2015). Se espera que una mejor base teórica ayude a mejorar las aplicaciones del aprendizaje asociativo, como lo es el tratamiento clínico de las adicciones (Secades-Villa, García-Rodríguez, Fernández-Hermida & Carballo, 2007). Estos experimentos demuestran que las CE disminuyen la recuperación de respuesta. En la clínica, los tratamientos contra el alcoholismo pueden incluir exposición a las claves asociadas al consumo de alcohol, lo que reduciría los síntomas de abstinencia. Combatir el alcoholismo es de relevancia social en el contexto iberoamericano de alto consumo de alcohol (Barradas Alarcón, Fernández Mojica & Gutiérrez Serrano, 2016; Morales et al., 2011). Los pacientes alcohólicos podrán tener acceso a una terapia mejorada, en la que, además, se tomarán medidas para reducir la frecuencia o intensidad de las recaídas.

Referencias

- Barradas Alarcón, M. E., Fernández Mojica, N. & Gutiérrez Serrano, L. (2016). Prevalencia de consumo de alcohol en estudiantes universitarios. *RIDE Revista Iberoamericana para la Investigación y el Desarrollo Educativo*, 6(12), 491-504. <https://doi.org/10.23913/ride.v6i12.213>
- Betancourt Mainhard, R., Corada Luis, L., Dominichetti Camus, J., Laborda Rojas, M., Martínez Miranda, G. & Miguez Cavieres, G. (2008). Efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de la tolerancia asociativa al etanol. *Psicothema*, 20, 285-289. Extraído de <http://www.redalyc.org/html/727/72720218/>
- Betancourt Mainhard, R., Inostroza Parodi, M. & Laborda Rojas, M. A. (2008). Modulación contextual de la tolerancia asociativa al etanol. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 40, 243-257. Extraído de <http://www.redalyc.org/html/805/80500204/>
- Bouton, M. E. (1993). Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, 114, 80-99. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.114.1.80>
- Bouton, M. E. & Peck, C. A. (1989). Context effects on conditioning, extinction, and reinstatement in an appetitive conditioning preparation. *Animal Learning & Behavior*, 17, 188-198. <https://doi.org/10.3758/BF03207634>
- Bouton, M. E., Westbrook, R. F., Corcoran, K. A. & Maren, S. (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: Behavioral and biological mechanisms. *Biological Psychiatry*, 60, 352-360. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.015>
- Brooks, D. C. (2005). Alcohol ataxia tolerance: Extinction cues, spontaneous recovery, and relapse. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 141-153. Extraído de <https://escholarship.org/uc/item/0s82j9k7>
- Brooks, D. C. & Bouton, M. E. (1993). A retrieval cue for extinction attenuates spontaneous recovery. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 19, 77-89. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.19.1.77>
- Brooks, D. C. & 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. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.20.4.366>
- Brooks, D. C. & Bowker, J. L. (2001). Further evidence that conditioned inhibition is not the mechanism of an extinction cue's effect: A reinforced cue prevents spontaneous recovery. *Animal Learning & Behavior*, 29, 381-388. <https://doi.org/10.3758/BF03192903>
- Brooks, D. C., Karamanlian, B. R. & Foster, V. L. (2001). Extinction and spontaneous recovery of ataxic tolerance to ethanol in rats. *Psychopharmacology*, 153, 491-496. <https://doi.org/10.1007/s002130000617>
- Brooks, D. C., Palmatier, M. I., Garcia, E. O. & Johnson, J. L. (1999). An extinction cue reduces spontaneous recovery of a conditioned taste aversion. *Animal Learning & Behavior*, 27, 77-88. <https://doi.org/10.3758/BF03199433>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1882-y>
- Cole, R. P., Barnet, R. C. & Miller, R. R. (1997). An evaluation of conditioned inhibition as defined by Rescorla's two-test strategy. *Learning and Motivation*, 28, 323-341. <https://doi.org/10.1006/lmot.1997.0971>
- Craske, M. G., Brown, T. A. & Barlow, D. H. (1991). Behavioral treatment of panic disorder: A two-year follow-up. *Behavior Therapy*, 22, 289-304. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(05\)80367-3](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(05)80367-3)
- Dibbets, P., Moor, C. & Voncken, M. J. (2013). The effect of a retrieval cue on the return of spider fear. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 44, 361-367. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2013.03.005>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.01.004>
- Laborda, M. A. & Miller, R. R. (2013). Preventing return of fear in an animal model of anxiety: Additive effects of massive extinction and extinction in multiple contexts. *Behavior Therapy*, 44, 249-261. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2012.11.001>
- Larson, S. J. & Siegel, S. (1998). Learning and tolerance to the ataxic effect of ethanol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 61, 131-142. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(98\)00072-0](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00072-0)
- McConnell, B. L., Miguez, G. & Miller, R. R. (2013). Extinction with multiple excitors. *Learning & Behavior*, 41, 119-137. <https://doi.org/10.3758/s13420-012-0090-6>

- Miguez, G., Martínez, G. & Betancourt, R. (2013). Reinstauración de la tolerancia al etanol: la función del contexto. *Revista de Psicología de la Universidad de Chile*, 22(1), 4-12. <https://doi.org/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, 81-91. <https://doi.org/10.1037/a0033203>
- Miller, R. R., Laborda, M. A., Polack, C. W. & Miguez, G. (2015). Comparing the context specificity of extinction and latent inhibition. *Learning & Behavior*, 43, 384-395. <https://doi.org/10.3758/s13420-015-0186-x>
- Morales, G., Del Valle, C., Belmar, C., Orellana, Y., Soto, A. & Ivanovic, D. (2011). Prevalencia de consumo de drogas en estudiantes universitarios que cursan primer y cuarto año. *Revista Médica de Chile*, 139, 1573-1580. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872011001200006>
- Mystkowski, J. L., Craske, M. G., Echiverri, A. M. & Labus, J. S. (2006). Mental reinstatement of context and return of fear in spider-fearful participants. *Behavior Therapy*, 37, 49-60. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2005.04.001>
- Pavlov, I. P. (1926/1927). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. (G. V. Anrep, Trad.). London, Reino Unido: Oxford University Press.
- Polack, C. W., Laborda, M. A. & Miller, R. R. (2012). Extinction context as a conditioned inhibitor. *Learning & Behavior*, 40, 24-33. <https://doi.org/10.3758/s13420-011-0039-1>
- Poulos, C. X., Hinson, R. E. & Siegel, S. (1981). The role of Pavlovian processes in drug tolerance and dependence: Implications for treatment. *Addictive Behaviors*, 6, 205-211. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(81\)90018-6](https://doi.org/10.1016/0306-4603(81)90018-6)
- Ramsay, D. S. & Woods, S. C. (1997). Biological consequences of drug administration: Implications for acute and chronic tolerance. *Psychological Review*, 104, 170-193. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.104.1.170>
- Ramsay, D. S. & Woods, S. C. (2014). Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychological Review*, 121, 225-247. <https://doi.org/10.1037/a0035942>
- Rescorla, R. A. (1969). Pavlovian conditioned inhibition. *Psychological Bulletin*, 72, 77-94. <https://doi.org/10.1037/h0027760>
- Rescorla, R. A. (1976). Second-order conditioning of Pavlovian conditioned inhibition. *Learning and Motivation*, 7, 161-172. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(76\)90025-4](https://doi.org/10.1016/0023-9690(76)90025-4)
- Ricker, S. T. & Bouton, M. E. (1996). Reacquisition following extinction in appetitive conditioning. *Animal Learning & Behavior*, 24, 423-436. <https://doi.org/10.3758/BF03199014>
- Secades-Villa, R., García-Rodríguez, O., Fernández-Hermida, J. R. & Carballo, J. L. (2007). Fundamentos psicológicos del tratamiento de drogodependencias. *Papeles del Psicólogo*, 28, 29-40. Extraído de <http://www.papelesdelpsicologo.es/pdf/1426.pdf>
- 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. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.8.3.276>
- Siegel, S. & Larson, S. J. (1996). Disruption of tolerance to the ataxic effect of ethanol by an extraneous stimulus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55, 125-130. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(96\)00074-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(96)00074-3)
- Willcocks, A. L. & McNally, G. P. (2014). An extinction retrieval cue attenuates renewal but not reacquisition of alcohol seeking. *Behavioral Neuroscience*, 128, 83-91. <https://doi.org/10.1037/a0035595>
- Yin, H., Barnett, R. C. & Miller, R. R. (1994). Second-order conditioning and Pavlovian conditioned inhibition: Operational similarities and differences. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20, 419-428. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.20.4.419>

Fecha de recepción: Septiembre de 2017.

Fecha de aceptación: Marzo de 2018.