



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Sociales
Departamento de Psicología

**El efecto en la readquisición de una clave pareada a una clave asociada a
ensayos no reforzados durante la extinción de la respuesta condicionada de
tolerancia al etanol en ratas**

Memoria para optar al título de psicólogo

Profesor Patrocinante: Ronald Betancourt M., Ph.D.

Autor: Felipe Alfaro R.

Tabla de contenidos

Resumen.....	3
Marco Teórico.....	4
Método.....	10
Procedimiento.....	12
Resultados.....	15
Discusión.....	18
Referencias.....	22
Figuras.....	30

Las claves de extinción son estímulos asociados a ensayos no reforzados durante el proceso de extinción de una respuesta. En la literatura se reporta evidencia de experimentos que retardan la recuperación de la respuesta extinguida de tolerancia a la ataxia producida por etanol en ratas. En este experimento se estableció una clave de extinción A para luego parearla con un estímulo B, para probar luego si este estímulo B funciona como la clave de extinción A en la readquisición. En cuatro grupos se presentó una clave al inicio de los ensayos de extinción en el 75% de los ensayos, luego en una siguiente fase se asociaron los estímulos A (clave de extinción) y B presentándolos simultáneamente para los dos grupos de asociación de estímulos, mientras que se presentaron de manera no pareada para los dos grupos de estímulos no pareados, en una última fase se readquirió la respuesta de tolerancia presentando la clave A entre ensayos para un grupo de asociación de estímulos y un grupo de estímulos no pareados y el estímulo B para el grupo de asociación y de estímulos no pareados restantes. En un quinto grupo se realizó un procedimiento de readquisición de tolerancia condicionada. Los resultados mostraron que si bien existe un efecto de la clave A en la readquisición, no existe un efecto significativo del estímulo B. El estímulo B falló en retrasar la readquisición y se exploraron posibles causas a probar en futuros experimentos.

La ingesta de etanol genera en el organismo de manera aguda una pérdida de las funciones motoras, lo que se denomina ataxia (e.g., Brooks, Karamanlian & Foster, 2001; Siegel, Baptista, McDonald & Weise-Kelly, 2000). Se ha observado en ratas que la responsividad al efecto atáxico del etanol disminuye progresivamente con presentaciones repetidas de etanol (Poulos, Hinson & Siegel, 1981; Siegel et al., 2000), fenómeno que se denomina tolerancia al efecto atáxico del etanol (Ramos, Siegel & Bueno, 2002). En varios experimentos se ha visto que la adquisición de la tolerancia está modulada por la historia asociativa de las señales presentes al momento de ocurrencia de los efectos del etanol (e.g. Alarcón, 2009; Bórquez, 2009; Brooks et al., 2001; Bustamente & Enríquez, 2009; Brooks, Vaughn, Freeman & Woods, 2004; Inostroza & Laborda, 2003; Martínez & Miguez, 2007). La evidencia obtenida en la investigación sobre tolerancia apunta a que los efectos del etanol disminuyen con presentaciones repetidas y señalizadas de etanol en animales infrahumanos (Brooks, 2005; Brooks et al., 2001; Siegel et al., 2000; Ramos et al., 2002), así como en humanos (Myers & Carlezon 2010).

Estos estudios proveen evidencia sobre de la naturaleza Pavloviana de la tolerancia al etanol (Siegel et al., 2000, Brooks, 2005). En el aprendizaje Pavloviano existe un estímulo incondicionado (EI) que elicitaba una respuesta incondicionada (RI), al ser pareado el EI con un estímulo neutro, este pasa a ser un estímulo condicionado (EC) que tiene la capacidad de elicitar la RI, cuando la RI es producida por el EC, esta pasa a ser una respuesta condicionada (RC) (Rescorla, 1969, 2003). En el caso de la administración de drogas, específicamente del etanol, los efectos de este sobre el organismo corresponde a un EI y la RI es una respuesta del organismo que opone a los efectos de la droga, lo que se ha teorizado es un tipo de mecanismo de homeostásis del organismo (Poulos et al., 1981; Poulos & Cappell, 1991). La respuesta de tolerancia se observa dentro de una sola administración de la droga, lo que se conoce como tolerancia aguda y que resulta de respuestas incondicionadas que compensan el efecto de la droga (Siegel et al. 2000), en

subsecuentes administraciones de la droga se observa una disminución progresiva del efecto de esta, lo que se conoce como tolerancia crónica (Siegel et al). El EC en una adquisición de tolerancia entonces son los estímulos que señalizan la ingesta o administración de la droga, estímulos tanto exteroceptivos como interoceptivos (McDonald & Siegel 2004), los que a través de repetidas presentaciones elicitán una RC que se opone a los efectos de la droga. Esta RC es la respuesta de tolerancia crónica (Kim, Siegel & Patenall, 1999) y su elicitación con los efectos de la droga ausentes corresponden a los síntomas de abstinencia (Siegel et al, 2000 ; Siegel & Ramos, 2002; Ramsay & Woods, 1997; Kim et al.).

Las asociaciones logradas con el aprendizaje Pavloviano están sujetas a cambio por medio de manipulación posteriores al entrenamiento (Bouton, 2004), resultando en respuestas distintas o en una ausencia de respuesta. Tal es el caso de la interferencia retroactiva donde una asociación aprendida posteriormente a otra menoscaba la recuperación de la primera asociación, siendo uno de estos casos cuando la segunda asociación es contraria a la primera, en términos de las relaciones entre estímulos (Miller & Laborda, 2011; Miller & Escobar, 2003). Se denomina extinción al procedimiento de interferencia retroactiva que consiste en presentar, luego de una asociación EC-EI, el EC en ausencia del EI (invirtiendo la contingencia entre EC e EI, lo que en asociaciones inhibitorias implica la presentación del EC inhibitorio y el EI [Miller & Escobar, 2003]), resultando en la disminución de la habilidad del EC de evocar la RC (Bouton, 2004; Delamater, 2004).

La extinción de respuesta se ha demostrado en laboratorio con ratas en preparaciones de supresión condicionada (Bouton & Swartzentruber, 1989; Bouton, García-Gutiérrez, Zilski & Moody, 2006; Hyun, & Richardson, 2009; Rescorla, 2006; Sisson, & Miller, 2009; Witnauer & Miller, 2007), miedo condicionado medido con muestreo de videos del comportamiento de la rata (Leung, Bailey, Laurent & Westbrook,

2007; Leung & Westbrook, 2008; Westbrook, Iordanova, McNally, Richardson, & Harris, 2002), condicionamiento apetitivo (Brooks, 2000; Brooks & Bouton 1993, 1994; Rescorla, 2000), condicionamiento apetitivo con drogas (Crombag & Shaham, 2002; Valles, Rocha & Nation, 2006) y condicionamiento espacial (Prados, Manteiga & Sansa, 2003) así como en condicionamiento al miedo en humanos (Dibet, Havermans y Arntz, 2008; Huff, Hernandez, Blanding & LaBar, 2009; Michael, Blechert, Vriends, Margraf & Wilhelm, 2007; Vansteenwegen, Vervliet, Hermans, Beckers, Baeyens & Eelen, 2006), condicionamiento apetitivo (Collins & Brandon, 2002; Mackillop & Lisman, 2008; Stasiewicz, Brandon & Bradizza, 2007) y juicios causales (Rosas & Callejas-Aguilera, 2006). La respuesta de tolerancia al ser una respuesta Pavloviana también es posible de disminuir por medio de una extinción hasta que la respuesta de ataxia observada en el organismo es igual a la observada durante la primera administración de la droga (Alarcón, 2009; Betancourt, 2002; Bórquez, 2009; Bustamante & Enríquez, 2009; MacRae & Siegel 1987; Martínez & Miguez, 2007).

Entonces en la tolerancia condicionada la extinción de respuesta consiste en la presentación del EC (estímulo asociado a la ingesta de drogas) en ausencia del EI (el efecto de la droga en el organismo), lo que disminuye la respuesta compensatoria con repetidos ensayos (Brooks Karamanlian & Foster, 2001). Brooks (2005) demostró la extinción de una respuesta de tolerancia al etanol en ratas luego de que la rata asociara la administración de la droga con un estímulo luminoso en un plano de deslizamiento

La explicación sobre como el proceso de extinción logra esta modificación de respuesta ha sido modificada debido a la evidencia de las ultimas décadas, ya que clásicamente la extinción se definía como la destrucción del aprendizaje formado en una asociación al presentar el EC asociado por sí solo (Rescorla & Wagner, 1972 citado en Bouton, 2004; Bouton, García-Gutiérrez, Zilski, & Moody, 2006; Bouton, Westbrook, Corcoran & Maren, 2006), sin embargo las varias formas en que la respuesta formada

anteriormente se recupera luego de un entrenamiento de extinción apuntan a que la extinción genera un nuevo aprendizaje que es particularmente dependiente del contexto (Bouton, García-Gutiérrez et al. 2006). El nuevo aprendizaje que resulta en la extinción es que el EC no es seguido de EI, o EC->noEI (Bouton, Westbrook et al. 2006). La importancia de esto es que el primer aprendizaje muchas veces prevalece sobre el segundo a luego de varios arreglos en laboratorio después de un entrenamiento de extinción (Brooks, Hale, Nelson & Bouton, 1995). Entre estos arreglos está la recuperación espontánea, en la cual al volver a ocurrir el EC después del simple paso del tiempo luego de la extinción, la RC reaparece (Brooks & Bouton 2004) y se ha demostrado en la tolerancia al etanol (Brooks, 2005; Brooks & Bouton, 2004); la renovación de la RC sucede si el EC ocurre en un contexto distinto al del entrenamiento de extinción (Brooks & Bouton, 1994), entendiendo el contexto como el conjunto de claves no discretas del ambiente (Bouton, 2004); la rápida readquisición ocurre si se realizan nuevos ensayos de adquisición luego de un entrenamiento de extinción, presentándose EC+EI, en este caso la RC se observa con muchos menos ensayos de los que fueron necesarios en el primer entrenamiento de adquisición (Bouton, 2004).

Varios experimentos se han centrado en probar formas de retardar o anular esta recuperación de respuesta posterior a un entrenamiento de extinción (Borquez, 2009; Brooks & Bouton, 2004), entre las cuales están los entrenamientos de extinción en varios contextos (Bouton, García-Gutiérrez et al. 2006), el entrenamiento de extinción parcial en el que se intercalan ensayos de adquisición con los de extinción (Woods & Bouton, 2007) y las claves de extinción (Brooks, 2005; Brooks et al. 2005).

Basado en la investigación sobre los paradigmas de interferencia del aprendizaje pavloviano (Bouton, 1993), Brooks & Bouton (1993) realizaron experimentos para testear la hipótesis de que la RC observada luego de un arreglo post-extinción consiste en una falla en recuperar la memoria de los ensayos de extinción (Brooks & Bouton 1993; Brooks

et al. 2004). En los experimentos se introdujo un estímulo discreto que señalizaba cada ensayo de extinción, el mismo estímulo fue presentado luego de un periodo de tiempo (Brooks, Palmatier, García & Johnson, 1999), lo que resultó en menor recuperación de RC por recuperación espontánea en comparación a un grupo donde el estímulo (clave de extinción) no era presentado (Brooks, Palmatier, Garcia & Johnson, 1999, Brooks, 2000). Brooks & Bowker (2001) hipotetizaron que los efectos de esta clave, al estar asociados a ensayos de extinción, podrían ser de inhibición con respecto a la RC, por lo que la presentación de la clave luego de una extinción reduce la RC en comparación a un grupo sin clave de extinción, lo que testearon realizando pruebas de sumación y retardo (Rescorla, 1969) a la clave de extinción, ninguna de los cuales logró pasar (Brooks & Bowker, 2001), por lo que concluyeron que no existía una asociación inhibitoria de la clave de extinción con respecto a la RC como explicación de sus efectos, al menos con los parametros empleados en sus estudios . Por ello se plantea la posibilidad que las claves de extinción formen una asociación excitatoria con los ensayos de extinción, pudiendo disminuir la recuperación de respuesta al elicitar excitatoriamente la respuesta de tolerancia en el organismo cuando se presentan luego de la extinción.

En el presente experimento se puso a prueba la hipótesis de que un estímulo asociado a una clave de extinción funcionará de la misma manera que la clave retrasando la rápida readquisición de respuesta. Se comparó la readquisición de respuesta de tolerancia en ratas luego de un entrenamiento de extinción en presencia de una clave de extinción A o de un estímulo B que fue asociado a la clave de extinción A. Si la clave se asocia de manera excitatoria con la respuesta de tolerancia, entonces tanto la clave A como el estímulo B asociado a esta retrasará la rápida readquisición, el estímulo B no tendría este efecto si se presenta durante la readquisición sin asociarlo previamente a la clave de extinción A, aun cuando este haya estado presente antes de la readquisición.

Método

Diseño

Para el experimento se usó un diseño mixto de 4 grupos más un grupo control, en el que se usó la ocurrencia de una clave de extinción A o un estímulo B en la readquisición como variable independiente, y la performance de readquisición como variable dependiente. Antes de la etapa de readquisición en dos grupos la clave A y el estímulo B fueron asociados y en los otros dos grupos fueron explícitamente no pareados. Al grupo control no se le presentó clave A ni estímulo B. Se esperó en el grupo al que se le presentó el estímulo B asociado a la clave de extinción A durante la readquisición que tuviera una readquisición lenta comparable a presentar la clave de extinción A durante la readquisición mientras que en el grupo donde el estímulo B fue explícitamente no pareado con la clave A, la presentación de este no tendría efecto en la readquisición. Un quinto grupo no fue presentado con una clave de extinción A ni un estímulo B para controlar los efectos de estos en la readquisición

Sujetos

Se utilizaron 40 ratas Sprague-Dawley en el experimento separadas en 5 grupos de 8 ratas cada uno (grupos Pareado-A, Pareado-B, NoPareado-A, NoPareado-B y Ctrl). Las ratas provinieron del Vivero de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Católica con una edad media de 60 días con un peso medio de 310 g. Las ratas fueron mantenidas en jaulas individuales con un ciclo de luz natural (12 horas luz de día, 12 horas noche) a temperatura ambiente. Las ratas fueron alimentadas con 30 g. de comida todos los días y tenían acceso libre al agua. Sus pesos eran controlados semanalmente para poder ajustar la dosis de etanol de manera individual.

Aparatos

Los estímulos utilizados se contrabalancearon por sujeto y consistían en un ruido de 1000 Mhz a 60 dB, un ruido blanco a 60 dB (generados ambos con el programa Tone Generator, intensidad incluye ruido de fondo) y un fotoestimulador consistente en una luz

tungsteno titilante a 1,2hz. Al momento de experimentar todas las ratas eran colocadas a 5 m de distancia de la sala de experimentación para evitar exposición a las claves auditivas. El entrenamiento en cada fase se llevó a cabo con dos ratas a la vez en una sala de experimentación con dos planos de deslizamiento, consistente cada uno en una caja de 50 cm x 30 cm x 20 cm de acrílico con una manivela conectada a una polea de manera que levantase un extremo de la caja, la manivela se giró a una vuelta por segundo, la inclinación se midió con un transportador ubicado a un costado de la caja, como se ve en la Fig. 1. Los estímulos auditivos fueron controlados con un computador fuera de la sala de experimentación mientras que el fotoestimulador se operaba manualmente en la sala mediante un interruptor, la duración de todos los estímulos se controlaron con un cronómetro manual. La sala permanecía con una luz tenue indirecta mientras se experimentaba. Al inyectar a las ratas estas eran inmovilizadas envolviéndolas en una tela, sosteniéndolas en una mano. Los estímulos utilizados fueron una luz parpadeante, un tono de 1000 Mhz y ruido blanco de manera contrabalanceada para el EC, la clave de extinción y el estímulo a asociar a la clave, como EI se utilizó el efecto de una inyección intraperitoneal de etanol al 95% diluido al 20% en suero fisiológico. La dosis por sujeto fue de 0,2 gramos de etanol por kilogramo de peso.

Procedimiento

En una primera etapa a todos los sujetos se les realizó un entrenamiento de adquisición de tolerancia intercalando inyecciones intraperitoneales de suero fisiológico (con el objetivo de emular las claves interoceptivas y el dolor de la inyección sin el efecto del alcohol, de manera que no se asocien a este (Brooks & Bouton 2004)). Las ratas fueron separadas al azar en cinco grupos. El grupo control con extinción sin claves (Ctrl), con el objetivo de comparar las performances de readquisición de los otros grupos con una readquisición sin influencia de otros estímulos, grupo de asociación de claves con extinción con clave A y prueba con clave A (Pareado-A), grupo de asociación de claves con extinción con clave A y prueba con estímulo B (Pareado-B), grupo sin asociación de claves con extinción con clave A y prueba con clave A (NoPareado-A) y grupo sin asociación de claves con extinción con clave A y prueba con estímulo B (NoPareado-B), el procedimiento se resume en la Tabla 1.

Fase de Adquisición

En la adquisición se presentó EI, e inmediatamente después el EC por 6 minutos con el objetivo de lograr tolerancia en los sujetos. La inyección de suero fisiológico fue administrada en la cantidad equivalente a la dosis de etanol 4 horas antes del ensayo de adquisición para espaciar las inyecciones. Luego de la inyección de etanol la rata fue puesta inmediatamente en el plano de deslizamiento. Se midió el grado de inclinación 2 veces antes de administrar la inyección de etanol (lo que se consideró línea base) y a los 2, 4 y 6 minutos después de administrado el etanol, luego de los cuales se cesaba el EC y se devolvía la rata a su jaula. Se realizaron 35 ensayos.

Fase de Extinción

En esta fase se administró inyecciones de salina diarias presentando el EC durante 6 minutos luego de la inyección. La clave A se presentó en el 75% de los ensayos de manera aleatoria para todos los grupos menos el grupo Ctrl. Se realizaron 20 ensayos de

extinción en total, 15 de ellos en presencia de la clave de extinción A con un tiempo de 3 horas entre ensayos, realizándose 3 ensayos por día.

Fase de Asociación de estímulos A y B

Un día luego de terminada la fase de extinción se presentaron a los grupos Pareado A y Pareado B con el estímulo b de manera simultanea ambos con la duración de 6 minutos. Para los grupos NoPareado-A y NoPareado-B se presentaron tanto la clave A como el estímulo B por sí solos durante 6 minutos en bloques separados de 4 presentaciones de cada estímulo. Se realizaron 4 ensayos de presentación de clave A y estímulo B para cada grupo por igual en el plano de deslizamiento con un tiempo entre ensayos de 3 horas.

Fase de Readquisición

Un día luego de terminada la fase de presentación de estímulos A y B, se presentó el EI e inmediatamente después el EC como en la fase de adquisición, ahora presentando la clave A para los grupos Pareado-A y NoPareado-A durante 6 minutos luego de la inyección de etanol, y presentando el estímulo B para los grupos Pareado-B y NoPareadoB por 6 minutos luego de la inyección. Se realizaron 14 ensayos de readquisición, uno diario.

Resultados

Se analizaron los datos usando un ANOVA mixto para cada fase de adquisición, extinción y readquisición, que usó la variable nominal del nombre del grupo como factor entre-sujetos y las medidas repetidas ordinales de cada etapa como factor intra-sujetos. Para la fase de readquisición también se realizó un ANOVA mixto que usó las variables nominales de asociación de estímulos A y B después de la extinción y la presencia de A o B durante la readquisición como factores entre-sujetos y las medidas repetidas ordinales de la readquisición como variables intra-sujetos. Todos los ANOVA mixtos violaron el supuesto de esfericidad según la prueba de Maulchy ($p < 0,05$) por lo que se utilizó la corrección Greenhouse-Geisser.

Adquisición

Un ANOVA de medidas repetidas con la corrección Greenhouse-Geisser determinó que el grado de tolerancia difiere significativamente en las medidas repetidas ($F(14.670, 484.099) = 31,199, p < 0,001$), mientras que no existe una diferencia significativa entre los grupos ($F(4,33) = 1,650, p = 0,185$) ni existe un efecto significativo de la interacción ($F(58.679, 484.099) = 1,283, p = 0,86$), lo que significa que hubo un aprendizaje de tolerancia que fue parejo para todos los grupos. El curso de la adquisición por ensayo se muestra en el gráfico 1.

Extinción

Un ANOVA de medidas repetidas con la corrección Greenhouse-Geisser resultó en que el grado de tolerancia difiere significativamente en las medidas repetidas ($F(9.419, 291.983) = 31,013, p < 0,001$), mientras que no existe una diferencia significativa entre los grupos ($F(4,31) = 1,454, p = 0,240$) ni existe un efecto significativo de la interacción ($F(37.675, 291.983) = 1,485, p = 0,69$), lo que significa nuevamente que hubo una extinción de la tolerancia que fue igual para todos los grupos. Como evidencia de extinción también se muestra la diferencia entre el final de la adquisición y el comienzo de la readquisición en el gráfico 2.

Readquisición

Un ANOVA de medidas repetidas nuevamente con la corrección Greenhouse-Geisser resultó en que el grado de tolerancia difiere significativamente en las medidas repetidas ($F(7.657,237.379) = 25,578, p<0,01$), así como entre grupos ($F(4,31) = 5,482 (p<0,05)$) y en la interacción entre grupos en las medidas repetidas ($F(30.630,237.379) 163,338, p<0,01$), lo que señala una readquisición de respuesta de manera distinta para cada grupo y a distintos niveles en distintos grupos. En las comparaciones por pares, el promedio de las medidas repetidas de readquisición del grupo Ctrl difiere significativamente del grupo Asociado-A ($p<0,05$), lo que indica el efecto de la clave de extinción en la readquisición. Un ANOVA de medidas repetidas con la corrección Greenhouse-Geisser usando como factores entre-sujetos la asociación o no de A y B y la presencia de A o B durante la readquisición, usando los grupos experimentales Pareado-A, Pareado-B, NoPareado-A y NoPareado-B determinó que existen diferencias significativas tanto en la condición de asociación o no de estímulos A o B en la medida de readquisición ($F(1,25) 5,233, p<0,05$), como en las medidas repetidas de la readquisición ($F(11.382,177.396) 17,863, p<0,01$), eso indica que hubo una readquisición de la tolerancia y es distinta para los grupos en que se asociaron los estímulo A y B y para los que no. La interacción entre ensayos de readquisición y la condición de asociación o no de claves A y B resultó significativa ($F(7.096,177.396) 3,285, p<0,05$) indicando esto que la readquisición fue distinta para cada condición, así como la interacción entre ensayos de readquisición y el estímulo utilizado en el test ($F(7.096,177.396) 2,245, p<0,05$), indicando que la readquisición fue distinta según el estímulo utilizado en el test. La interacción entre la asociación o no de estímulos A y B, la clave presente en el test y las medidas repetidas de los ensayos de readquisición no resultaron significativas ($F(7.096,177.396) 1,275, p=0,265$) indicando que las tres condiciones no resultaron en readquisiciones distintas, y la interacción entre la condición de asociación de estímulos A y B y el estímulo utilizado en la readquisición resultó no significativa ($F(1,25) 1,855, p=0,185$), indicando que tomando en cuenta ambas condiciones

tampoco resultó una readquisición distinta. El curso de la readquisición para cada grupo se ve en el gráfico 3.

Discusión

El experimento aporta evidencia a favor de la explicación asociativa de la tolerancia a las drogas. El efecto principal de las medidas repetidas para la etapa de adquisición muestra una adquisición asociativa de tolerancia, que se puede apreciar en el gráfico 2, que fue igual para todos los grupos puesto que el tratamiento es el mismo para todos los grupos hasta aquí, lo mismo es cierto para la extinción de manera igual para todos los grupos. En la readquisición existe una vuelta a la performance que se produce mucho más rápido de lo que se produce en la adquisición lo que aporta datos a la afirmación de que el aprendizaje no se destruye en la extinción, si no que sobrevive a este (Brooks,2004; Brooks, García-Gutiérrez, Zilski & Moody,2006). La clave de extinción produjo una readquisición distinta al grupo control donde la clave no fue presentada (Brooks, Palmatier, Garcia & Johnson, 1999; Brooks, 2000).

Al no encontrarse diferencias significativas de la interacción entre la condición de asociación o no asociación de estímulos A y B y la presencia del estímulo A o B en la readquisición no es posible afirmar que estos grupos tuvieron una readquisición distinta de no haber estado presente la clave de extinción, por lo que estos resultados no son consistentes con la hipótesis de que el estímulo B funcionaría como la clave A, asociada a los ensayos de extinción, rechazándose esta.

Si solo se comparan los grupos Pareado-A y Pareado-B, y ambos en comparación con el grupo control, la evidencia es consistente con la hipótesis, por otra parte la no diferencia que presentan los grupos Pareado-A y NoPareado-B no es consistente con el funcionamiento de las claves de extinción. En los grupos NoPareado-A y NoPareado-B, al no asociar explícitamente el estímulo B con la clave A, se hipotetizó que la readquisición sería de forma distinta para ambos grupos, ya que la función del programa explícitamente no pareado era presentar el estímulo B sin que este se asociara al A, no teniendo capacidad de elicitar respuestas en el procedimiento de readquisición y no interfiriendo

con la capacidad de la clave A de retardar la readquisición, pero esto no funciona así y la clave A en el grupo NoPareado-A no produce el mismo efecto que en el grupo de Pareado-A, lo que se ve en el efecto principal que produce la condición de estímulos pareados o no pareados en la readquisición, a diferencia de una interacción significativa entre la condición de estímulos pareados, el estímulo presente en el test y las medidas repetidas, que fue lo que se esperó y no se dió.

Estos resultados se pueden interpretar de acuerdo a la hipótesis configuracional (Pearce y Hall, 1980). Si asumimos una asociación excitatoria entre la clave A y los ensayos de extinción, la presentación de la clave A por sí sola corresponde a un ensayo de extinción de esta asociación, y esto explica el poco efecto en la readquisición del grupo NoPareado-A y al presentar el estímulo B por sí solo al grupo NoPareado-B, este no tiene efecto en la readquisición ya que no tiene una relación previa con los estímulos involucrados en la adquisición y se estaría asociando excitatoriamente con el EI durante los ensayos de readquisición, para probar esta hipótesis se haría necesario un nuevo experimento que integre mas etapas donde se pruebe esta relación del estímulo B con los ensayos de readquisición.

Para conocer más sobre las propiedades de las claves de extinción estas se han probado bajo hipótesis de funcionamiento como una asociación inhibitoria entre la clave y la RC (Brooks & Bawker, 2001). El estímulo B mostró un efecto de la performance de readquisición de respuesta para la condición de estímulos A y B asociados lo que aporta evidencia de que existe una asociación entre el estímulo B y la asociación de la clave A con la extinción, resultando en el posterior efecto. La naturaleza de esta asociación podemos hipotetizarla como excitatoria sin embargo al no contar con etapas en el experimento que pongan a prueba la naturaleza de esta asociación no es posible afirmar esto. Permanece como especulación que el mecanismo por el cual el estímulo b logra reducir la readquisición de la respuesta luego de una extinción al haber sido asociada a la

clave de extinción es por medio de la asociación pavloviana excitatoria. Si el segundo estímulo asociado a la clave de extinción funciona a su vez como una clave B, entonces la relación de la clave A con los ensayos de extinción es excitatoria y el efecto del segundo estímulo es excitatorio de segundo orden, entonces, la clave de extinción puede resultar de una asociación de un estímulo con las respuestas en los ensayos de extinción, esto no se puede afirmar ya que no se han buscado relaciones estímulo-estímulo o estímulo-repuesta en el arreglo de claves de extinción.

El presente experimento provee evidencia que profundiza el conocimiento sobre las posibilidades de manipular la recuperación de respuesta de tolerancia luego de un entrenamiento de extinción. Este ha sido el foco de preocupación de la clínica aplicada al tratamiento de las adicciones (Bouton, 2000), debido a todas las formas en que se puede recuperar la performance de una respuesta luego de un entrenamiento de extinción, no es posible utilizar un entrenamiento de extinción como única forma de tratamiento para las adicciones a sustancias y esperar que el comportamiento resultante se mantenga en el tiempo a pesar de las circunstancias, las recaídas luego de periodos de abstinencia se pueden explicar con fenómenos post-extinción como la readquisición (Collins & Brandon, 2002). La investigación sobre las claves de extinción aporta a superar esta limitación de la terapia clínica.

Sin embargo, al haber encontrado el efecto no esperado en la rápida readquisición en los grupos de la condición de no asociación de estímulos A y B, sugiere la posibilidad de que la clave A pueda relacionarse con una segunda clave no solo con una presentación simultánea de los estímulos si no también con presentaciones de los estímulos “uno luego del otro”. Para profundizar los hallazgos de esta investigación un experimento posterior probaría la naturaleza de la asociación entre los estímulos usados como clave y como estímulo B, también viendo como afecta a las claves de extinción en

la readquisición la presentación de la clave por si sola fuera de un contexto de readquisición.

Los fenómenos post-extinción y maneras de reducir su intensidad se han estudiado en extenso y esta investigación aporta evidencia sobre los alcances de las claves de extinción. Esto amerita probar el efecto de la asociación de un estímulo con la clave de extinción con otros efectos post extinción con el objetivo de saber si es un efecto particular de la rápida readquisición o bien puede aplicarse a otros fenómenos post-extinción.

Referencias

- Alarcón, D. (2009). *Especificidad del contexto y los estímulos condicionados en la conducta reforzada con etanol en ratas*. Memoria para optar al título de Psicólogo. Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Betancourt, R. (2002). *Condicionamiento clásico y drogas: modulación de los rocedimientos de extinción a la tolerancia y síntomas de abstinencia al etanol en ratas*. Tesis para optar al grado de Doctor en Psicología, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Bórquez, M. (2009). *Reforzamiento parcial en la extinción y el efecto de estimulación aversiva en la readquisición de la respuesta condicionada al etanol en ratas*. Memoria para optar al título de Psicólogo. Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Bouton, M. (1993). Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, 114, 80-99.
- Bouton, M. (2000). A learning theory perspective on lapse, relapse, and the maintenance of behavior change. *Health Psychology*, 19, 57-63.
- Bouton, M. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, 11, 485-494.
- Bouton, M., Westbrook, R., Corcoran, K., Maren, S. (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: Behavioral and biological mechanisms. *Biological Psychiatry*, 60, 352-360.
- Bouton, M., García-Gutiérrez, A., Zilski, J. & Moody, E. (2006). Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 983-994.
- Bouton, M., & Swartzentruber, D. (1989). Slow reacquisition following extinction: Context, encoding, and retrieval mechanisms. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 15, 43-53.

Brooks, D., & Bouton, M. (1993) A retrieval cue for extinction attenuates spontaneous recovery. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 19, 77-99.

Brooks, D., & Bouton, M. (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.

Brooks, D. (2000). Recent and remote extinction cues reduce spontaneous recovery. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 53, 25-58.

Brooks, D. (2005). Alcohol ataxia tolerance: extinction cues, spontaneous recovery, and relapse. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 141-153.

Brooks, D., & Bowker, J. (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.

Brooks, D., Hale, B., Nelson, J., & Bouton, M. (1995) Reinstatement after counterconditioning. *Animal Learning & Behavior*, 23, 383-390.

Brooks D., Karamanlian, B., & Foster, V. (2001) Extinction and spontaneous recovery of ataxic tolerance to ethanol in rats. *Psychopharmacology* 153, 491-496

Brooks, D., Palmatier, M., Garcia, E., & Johnson, J. (1999). An extinction cue reduces spontaneous recovery of a conditioned taste aversion. *Animal Learning & Behavior*, 27, 77-88.

Brooks, D., Vaughn, J., Freeman, A., & Woods, A. (2005). An extinction cue reduces spontaneous recovery of ataxic ethanol tolerance in rats. *Psychopharmacology*, 176, 256-265.

Bustamante, J., & Enríquez, A. (2009). *Especificidad contextual del EC y la clave de recuperación en extinción*. Memoria para optar al título de Psicólogo. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Collins, B., & Brandon, T. (2002) Effects of extinction context and retrieval cues on alcohol cue reactivity among nonalcoholic drinkers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 70, 390–397

Crombag, H., & Shaham, Y. (2002). Renewal of drug seeking by contextual cues after prolonged extinction in rats. *Behavioral Neuroscience*, *116*, 169-173.

Delamater, A. (2004). Experimental extinction in pavlovian conditioning: behavioural and neuroscience perspectives. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *5*, 97-132.

Dibbets, P., Havermans, R., & Arntz, A. (2008). All we need is a cue to remember: The effect of an extinction cue on renewal. *Behaviour Research and Therapy*, *46*, 1070-1077.

Miller, R., & Escobar, M. (2003). Timing in retroactive interference. *Learning & Behavior*, *31*, 257-272.

Huff, N., Hernandez, J. A., Blanding, N., & LaBar, K. (2009) Delayed extinction attenuates conditions fear renewal and spontaneous recovery in humans. *Behavioral Neuroscience*, *123*, 834-843.

Hyun, J., & Richardson, R. (2009). Expression of renewal is dependent on the extinction-test interval rather than the acquisition-extinction interval. *Behavioral Neuroscience*, *123*, 641-649.

Inostroza, M., & Laborda, M. (2003). El contexto como modulador de la asociación entre las claves pre-droga y el efecto atáxico del etanol en ratas. Memoria para optar al título de Psicólogo. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Kim, J., Siegel, S. & Patenall, V. (1999) drug-onset cues as signals intraadministration associations and tolerance. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*. *25*, 491-504.

Miller, R. R., & Laborda, M. A. (2011). Preventing recovery from extinction and relapse: A product of current retrieval cues and memory strengths. *Currents Directions in Psychological Science*, *20*, 325-329.

Leung, H. T., Bailey, G., Laurent, V., & Westbrook, F. (2007). Rapid reacquisition of fear to a completely extinguished context is replaced by transient impairment with additional extinction training. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *33*, 299-313.

Leung, H. T., & Westbrook, F. (2008). Spontaneous recovery of extinguished fear responses deepens their extinction: A role for error-connection mechanisms. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *34*, 461-474.

MacKillop, J. & Lisman, S. (2008). effects of a context shift and multiple context extinction on reactivity to alcohol cues. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *16*, 322–331.

MacRae, J., & Siegel, S., (1987). Extinction of tolerance to the analgesic effect of morphine: intracerebroventricular administration and effects of stress. *Behavioral Neuroscience*, *101*, 790-796.

Martínez, G., & Miguez, G. (2007). *Reinstalación de la tolerancia las drogas en ratas*. Memoria para optar al título de Psicólogo. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

McDonald, R. V., & Siegel, S. (2004). Intra-administration associations and withdrawal symptoms: Morphine-elicited morphine withdrawal. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *12*, 3–11.

Michael, T., Blechert, J., Vriends, N., Margraf, J., & Wilhelm, F. (2007). Fear conditioning in panic disorder: Enhanced resistance to extinction. *Journal of Abnormal Psychology*, *116*, 612-617.

Myers, K., & Carlezon, W. (2010). Extinction of drug- and withdrawal-paired cues in animal models: Relevance to the treatment of addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*, 285-302.

Pearce, J., & Hall, G. (1980). Un modelo de aprendizaje pavloviano: Variaciones en la efectividad de los estímulos condicionados pero no de los incondicionados. *Revista de psicología General y Aplicada*, *38*, 11-48.

Poulos, C., & Cappell, H. (1991). Homeostatic theory of drug tolerance: A general model of physiological adaptation. *Psychological Review*, *98*, 390-408.

Poulos, C., Hinson, R., & Siegel, S. (1981) The role of Pavlovian processes in drug tolerance and dependence: implications for treatment. *Addictive Behaviors*, *6*, 205-211.

Prados, J., Manteiga, R., & Sansa, J. (2003). Recovery effects after extinction in the Morris swimming pool navigation task. *Learning & Behavior*, 31, 299-304.

Ramos, B., Siegel, S., & Bueno, J. (2002). Occasion setting and drug tolerance. *Integrative Physiological & Behavioral Science*, 37, 165-177.

Ramsay, D. S., & Woods, S. C. (1997). Biological consequences of drug administration: Implications for acute and chronic tolerance. *Psychological Review*, 104, 170-193.

Rescorla, R. A. (1969). Pavlovian conditioned inhibition. *Psychological Bulletin*, 72.

Rescorla, R. A. (2000). Extinction can be enhanced by a concurrent excitator. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 26, 251-260.

Rescorla, R. A. (2003) Contemporary study of Pavlovian conditioning. *The Spanish Journal of Psychology*, 6, 185-195.

Rescorla, R. A. (2006). Deepened extinction from compound stimulus presentation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 32, 135-144.

Rosas, J., Callejas-Aguilera, J. E. (2006). Context switch effects on acquisition and extinction in human predictive learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 32, 461-474.

Siegel, S., Ramos, B. (2002). Applying laboratory research: Drug anticipation and the treatment of drug addiction. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 162-183.

Sissons, H., & Miller, R. R. (2009). Spontaneous recovery of excitation and inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 35, 419-426.

Stasiewicz, P., Brandon, T., & Bradizza, C. (2007). Effects of extinction context and retrieval cues on renewal of alcohol-cue reactivity among alcohol-dependent outpatients. *Psychology of Addictive Behaviors*, 21, 244-248.

Valles, R., Rocha, A., & Nation, J. (2006). The effects of acquisition training schedule on extinction and reinstatement of cocaine self-administration in male rats. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 14, 245-253.

Vansteenwegen, D., Vervliet, B., Hermans, D., Beckers, T., Baeyens, F., & Eelen, P. (2006). Stronger renewal in human fear conditioning when tested with an acquisition retrieval cue than with an extinction retrieval cue. *Behaviour Research and Therapy, 44*, 1717-1725.

Westbrook, F., Iordanova, M., McNally, G., Richardson, R., & Harris, J. (2002). Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus: Two roles for context. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 28*, 97-110.

Witnauer, J., & Miller, R. (2007). Degraded contingency revisited: Posttraining extinction of a cover stimulus attenuates a target cue's behavioral control. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 33*, 440-450.

Woods, A., & Bouton, M. (2007). Occasional reinforced responses during extinction can slow the rate of reacquisition of an operant response. *Learning and Motivation, 38*, 56-74.

Figura 1 – Plano de deslizamiento con una rata en su interior. La manivela maneja una polea que levanta un extremo de la caja hasta que la rata cae al extremo bajo de la caja, en ese momento se mide el grado de inclinación de la caja, lo que se utiliza como medida de tolerancia.



Tabla 1 – Resumen del diseño. “Grupo” es la etiqueta del grupo donde S se refiere a solución salina, EC es el estímulo condicionado, EI es la administración de etanol, A es la clave de extinción A y B es estímulo asociado o no a la clave de extinción A. “-“se refiere a estímulos simultáneos y “|” a estímulos explícitamente no pareados. En la última columna se anota el estímulo presentado durante la readquisición.

Grupo	Discriminación y Adquisición	Extinción	Presentación A y B	Readquisición
Ctrl	14-S; 35-EC-EI	20-EC	-	14 EC-EI
Pareado-A	14-S; 35-EC-EI	20-EC (A)	4 A-B	14 EC-EI (A)
Pareado-B	14-S; 35-EC-EI	20-EC (A)	4 A-B	14 EC-EI (B)
NoPareado-A	14-S; 35-EC-EI	20-EC (A)	4 A B	14 EC-EI (A)
NoPareado-B	14-S; 35-EC-EI	20-EC (A)	4 A B	14 EC-EI (B)

Grafico 1 – Adquisición de todos los grupos por ensayo, no existen diferencias significativas ($F(4,33) = 0,557, p > 0,05$). El eje vertical corresponde al grado de inclinación, cada punto del eje horizontal corresponde a un ensayo.

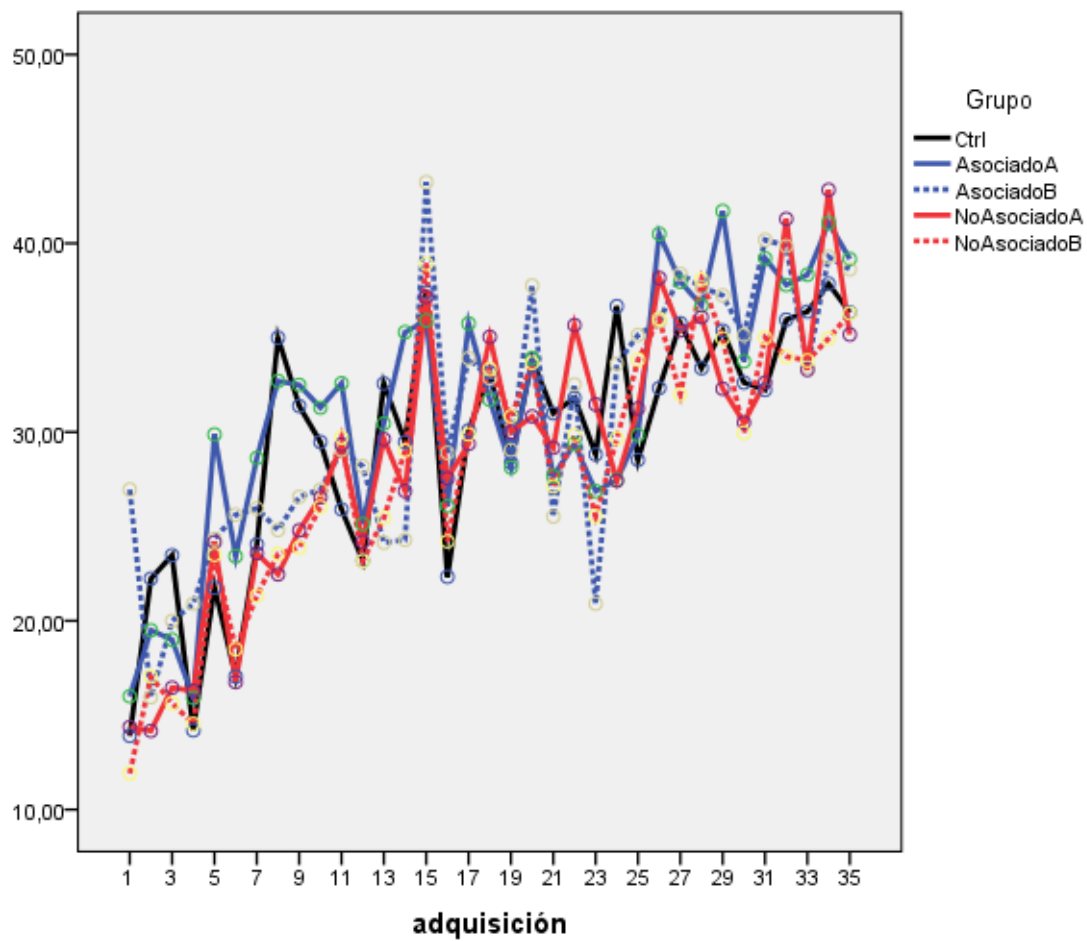


Gráfico 2 – Grado de tolerancia para todos los grupos en el ultimo ensayo de adquisición y el primer ensayo de readquisición. El eje vertical corresponde al grado de inclinación, cada punto del eje horizontal corresponde a un ensayo.

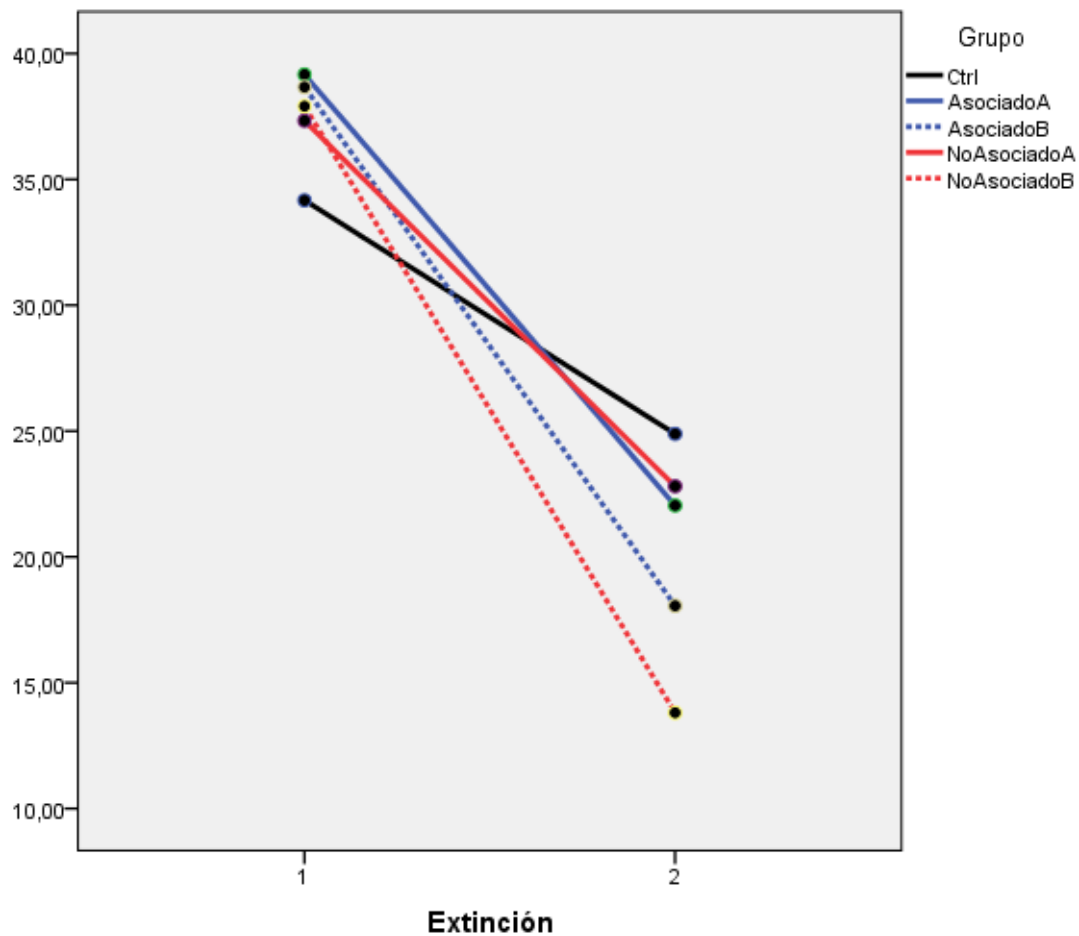


Gráfico 3 – Readquisición para todos los grupos por ensayo, donde se ve el grado de tolerancia en cada uno de los ensayos. El eje vertical corresponde al grado de inclinación, cada punto del eje horizontal corresponde a un ensayo.

