



**Universidad de Chile**  
**Facultad de Ciencias Sociales**  
**Departamento de Psicología**

# La exposición del contexto de extinción disminuye el efecto de una clave de extinción en la readquisición de la tolerancia al etanol en ratas

---

*Memoria para optar al título de psicólogo*

Profesor Patrocinante: Dr. Ronald Betancourt M.

Autor: Víctor Navarro P.

Santiago, 9 de Julio del 2013

## Contenido

Resumen.....	3
Introducción .....	4
Metodología .....	11
Resultados .....	16
Discusión .....	21
Referencias.....	26

## Resumen

La literatura reporta diversas técnicas para conseguir la expresión del aprendizaje de extinción en condiciones diferentes a las del entrenamiento de extinción. Una de ellas es la utilización de una clave de extinción (CE), un estímulo presentado junto a varios de los ensayos no reforzados de la extinción. La utilización de una CE en diferentes preparaciones experimentales ha demostrado demorar el fenómeno de rápida readquisición, renovación, recuperación espontánea, todos fenómenos en que la memoria de extinción es débilmente reactivada. Diversos experimentos han intentado dilucidar el mecanismo asociativo a la base del funcionamiento de la clave de extinción (e.g., inhibición o modulación), ignorando posibles asociaciones contextuales formadas durante la extinción y su influencia en el funcionamiento de las claves. En este experimento, posterior al entrenamiento de una CE en una preparación de tolerancia asociativa al etanol, se expuso a los sujetos al contexto de extinción con el fin de devaluar su rol en los efectos de la dicha clave. Los resultados sugieren que una CE demora la readquisición de la tolerancia asociativa al etanol, y que este efecto es dependiente del estatus asociativo del contexto de extinción. Los resultados se discuten tomando en cuenta los parámetros del presente experimento y hallazgos de otros laboratorios utilizando similares procedimientos.

## Introducción

Tradicionalmente, el paradigma de condicionamiento Pavloviano involucra la presentación de un estímulo neutro (i.e., que no produce la respuesta en estudio) y un estímulo biológicamente relevante (Estímulo Incondicionado, EI), que provoca una respuesta (Respuesta Incondicionada, RI). Cuando la señalización del estímulo biológicamente relevante por parte del estímulo neutro ocurre de manera consistente, es posible observar una respuesta anticipatoria (Respuesta Condicionada, RC) ante el evento que lo señaló (Estímulo Condicionado, EC). Dicha respuesta es considerada generalmente como evidencia del aprendizaje de una asociación entre el EC y el EI (Rescorla, 2003).

Entre los diversos estímulos biológicamente relevantes que pueden ser señalizados por estímulos precedentes a su aparición, encontramos la administración de drogas (MacRae, Scoles y Siegel, 1987). En función de la cualidad y cantidad de la droga, se produce un determinado efecto en el organismo (MacRae et al. 1987). Relevante para la presente investigación es el etanol, cuyo uno de sus principales efectos es la ataxia o descoordinación motora. Además de los efectos característicos de cada droga, ante la administración de ella se observa una respuesta compensatoria aguda de carácter incondicionado, que disminuye los efectos de la droga en el organismo (LeBlanc, Kalant, y Gibbins, 1975; Ramsay y Woods, 1997; Tiffany y Maude-Griffin, 1988). En ciertas condiciones es posible observar que las administraciones a lo largo del tiempo generan una respuesta compensatoria más intensa, más sostenida y mejor sincronizada para contrarrestar el efecto de la droga que la respuesta compensatoria aguda (Siegel, 1975). Tal respuesta es responsable de la denominada tolerancia crónica (Siegel, 1999).

La tolerancia crónica se define operacionalmente como la reducción de los efectos de una droga tras repetidas administraciones de una misma dosis y concentración (Bueno y Fachini,

2007). La literatura sugiere que esta tolerancia crónica es producida por las claves señalizadoras de la droga presentes al momento de la administración. Bajo una perspectiva Pavloviana, la señalización ambiental de la administración de droga produce un aprendizaje que deriva en una respuesta anticipatoria de carácter compensatorio (Poulos y Cappell, 1975).

Según esta conceptualización, el efecto de la droga (Estímulo Incondicionado, EI) genera una respuesta de tolerancia farmacológica (Respuesta Incondicionada, RI). Sin embargo, cuando los efectos de la droga son señalizados por las claves presentes (Estímulo Condicionado, EC), estas claves son capaces de provocar una respuesta compensatoria de los efectos de la droga (Respuesta Condicionada, RC) (Siegel, 1975). Por ende, el concepto de tolerancia asociativa implica la reducción del efecto de una droga en presencia de eventos que en el pasado estuvieron presentes en la administración de droga (Siegel, 1999). Así, organismos que aprendieron acerca de eventos señalizadores de una droga se ven menos afectados que organismos que no tuvieron ese aprendizaje (Siegel, 1975).

Una característica de la tolerancia asociativa es que cuando el organismo se somete a los eventos señalizadores del efecto de la droga sin la presencia del mismo, la respuesta compensatoria se elicitada de todos modos (Siegel, 2005). En estas condiciones, esta respuesta produce una respuesta compensatoria sin un efecto que compensar, que es experimentada como desagradable por los sujetos. Esta respuesta frente a las claves que señalizan la administración de droga juega un importante rol en la mantención de la conducta de consumo de drogas (Poulos, Hinson y Siegel, 1981; Siegel, 1999) y las muertes por sobredosis de droga (Siegel, 2001).

Por otro lado, se ha demostrado que la tolerancia asociativa, al ser al menos en parte producto de una asociación Pavloviana, comparte varias características presentes en otras preparaciones de condicionamiento (Siegel, Baptista, Kim, McDonald y Weise-Kelly, 2000).

Una característica de las respuestas adquiridas mediante condicionamiento clásico, es que su expresión puede ser suprimida mediante el procedimiento de extinción (Pavlov, 1927; para una revisión ver Rescorla, 2001). Tradicionalmente este procedimiento consiste en la presentación de los estímulos señalizadores sin la presencia de los estímulos antes señalizados (i.e., presentación del EC en la ausencia del EI). De esta manera, para el caso de la tolerancia asociativa, el procedimiento de extinción consiste en la presentación de los eventos señalizadores sin los efectos de la droga, obteniendo como resultado la disminución de la respuesta de tolerancia antes observada (e.g., Betancourt, Corada, Dominichetti, Laborda, Martínez, y Míguez, 2008; Brooks, Karamanlian, y Foster, 2001; Brooks Vaughn, Freeman, y Woods 2004; Mansfield y Cunningham, 1980; Siegel, 1975; Siegel, Hinson, y Krank, 1979).

Sin embargo, la disminución de la respuesta tiende a ser pasajera, reapareciendo en determinadas condiciones (Bouton, 1993, 1994). Esta reaparición de la respuesta es considerada por los investigadores como evidencia de que el procedimiento de extinción, aunque disminuye una respuesta condicionada, no elimina el aprendizaje a la base de esa respuesta (Bouton, 1993; Miller y Laborda, 2011). Ejemplos de fenómenos de recuperación de respuesta son la recuperación espontánea, en donde la RC extinguida reaparece tan sólo con el paso del tiempo (Pavlov, 1927; Rescorla, 2004), la renovación, en donde reaparece la RC cuando el EC es presentado en un contexto que no es el de extinción (Bouton y Bolles, 1979), la reinstalación, en donde la RC reaparece posterior a la presentación del EI por sí solo (Bouton, 1984), y la rápida readquisición, en donde es necesaria una menor cantidad de ensayos para readquirir la respuesta extinguida, en comparación con la cantidad de ensayos necesarios para adquirir por primera vez dicha respuesta (Ricker y Bouton, 1996). Este conjunto de fenómenos señala que la asociación responsable de la RC no es eliminada en el proceso de extinción, sino que durante la extinción se produciría un nuevo aprendizaje en donde el EC comienza ahora a señalar la ausencia del EI. La expresión de la memoria de adquisición (i.e., EC-EI) o de la memoria de extinción (i.e., EC-noEI) en una situación particular

depende de forma importante de las condiciones de testeo (Bouton, 1993; Bouton, Westbrook, Corcoran, y Maren, 2006; Miller y Laborda, 2011).

La sensibilidad de la expresión del aprendizaje de extinción a las condiciones en las cuales se intenta observar, ha llevado al nacimiento de preguntas de investigación referidas a cómo diversas modificaciones en estas condiciones afectan la expresión de la memoria de extinción (Laborda, McConnell, y Miller, 2011; Miller y Laborda, 2011). Una de dichas modificaciones es la utilización de una clave de extinción (CE; Brooks y Bouton, 1993). El procedimiento para CEs consiste en la introducción de un estímulo durante la fase de extinción, tradicionalmente, terminando entre 10 y 15 segundos antes del comienzo del EC, durante el 75% de los ensayos de extinción, para luego ser presentadas en conjunto con el EC durante el test (Brooks y Bouton, 1993). La introducción de CE ha demostrado reducir tanto la recuperación espontánea (Brooks, 2000; Brooks y Bouton, 1993; Brooks, Palmatier, Garcia, y Johnson, 1999; Brooks et al., 2004) como la renovación (Brooks y Bouton, 1994). Además, datos de nuestro laboratorio sugieren que una CE puede retardar la rápida readquisición de una respuesta extinguida (Betancourt y Bórquez, 2012).

Las CE ayudan a que los organismos recuperen información referente a la extinción en el test (Brooks y Bouton, 1993). Sin embargo, no se tiene certeza acerca de qué forma las CE recuperan dicha información. Dos hipótesis son consideradas, las CE podrían funcionar mediante asociaciones simples ejerciendo su influencia a través de mecanismos inhibitorios (Rescorla, 1969), o podrían funcionar mediante asociaciones jerárquicas ejerciendo su influencia como moduladores negativos (Holland, 1992). Si una CE funciona como un inhibidor condicionado, la clave le señala al organismo que el EI no aparecerá. Si una CE funciona como un modulador negativo, la presencia o ausencia de la clave condiciona la recuperación de información excitatoria o inhibitoria acerca del EC. La evidencia respecto al tipo de asociaciones que forman las CE aun no es conclusiva, porque a lo largo de diversos

experimentos las CE fallan en pasar pruebas para uno u otro tipo de asociación (Brooks, 2000; Brooks y Bouton, 1993, 1994; Brooks y Bowker, 2001; Brooks et al, 1999).

En contra de mecanismos inhibitorios, se observa que las CE no funcionan por inhibición externa (Brooks y Bouton, 1993, 1994; Brooks et al, 1999), que no pasan pruebas de sumación y retardo en la adquisición (Brooks y Bouton, 1993, 1994) y que el reforzamiento (i.e. pareación CE-EI) no afecta su capacidad de reducción de respuesta (Brooks y Bowker, 2001).

Por otro lado, hay evidencia que sugiere que las claves de extinción no serían tampoco homólogas a moduladores negativos. Brooks (2000) observó que: a) mientras que para establecer una modulación negativa es necesaria la presencia del modulador durante la totalidad de los ensayos del EC no reforzado, se observa el efecto de una CE en recuperación espontánea incluso cuando esta sólo aparece en el 75% de los ensayos no reforzados, b) también es observable el efecto de una CE cuando se aumenta el intervalo entre estímulos a valores fuera de los parámetros utilizados en el entrenamiento de moduladores (i.e., 135 segundos utilizados en el entrenamiento de una CE versus 15 segundos utilizados en el entrenamiento de un modulador), c) la relación temporal constante, como la necesaria a lo largo de los ensayos entre modulador y EC, puede ser cambiada ensayo a ensayo y aun así se observa el efecto de una CE, (d) se necesitan menos ensayos para establecer una CE que para establecer un modulador (i.e., 60 para CE versus 80-240 para moduladores) y e) una CE inserta en una relación de modulación positiva durante la extinción logra de todas maneras disminuir la recuperación de respuesta.

La evidencia sugiere que el mecanismo de funcionamiento de una CE no es la inhibición condicionada ni que el efecto de estas se consigue mediante parámetros que producen modulación negativa. Aun así, una debilidad de los experimentos mencionados es que no se hacen cargo directamente del valor asociativo que el contexto puede adquirir durante la

extinción, aun cuando el contexto de extinción es el mayor responsable por diversos fenómenos de recuperación de respuesta post extinción (Bouton, 2004).

Brooks y Bouton (1994) sugieren que las claves de extinción pudieran ejercer su efecto debido a que se codifican como una característica del contexto de extinción. Por ende, al ser presentadas a la hora del testeo, éstas indirectamente recuperarían la memoria del contexto de extinción, facilitando la recuperación de la asociación adquirida en ese contexto (como se observa en la renovación). Así, analizar experimentalmente el estatus asociativo del contexto de extinción cobra relevancia para dilucidar el mecanismo de funcionamiento de las CE.

Es importante notar que la evidencia reporta que el contexto se puede comportar como un competidor por el control conductual (Polack, Laborda y Miller, 2012), como un facilitador para la recuperación de asociaciones (Bouton y Bolles, 1979) o como ambos (Urcelay y Miller, 2010). Muchas veces, la competencia del contexto por el control conductual genera diversas interacciones entre estímulos (Wheeler y Miller, 2008), y el efecto de las CE pudiera ser una de ellas.

Experimentos han explorado los roles del contexto, encontrando que la exposición de los sujetos a este (i.e. exposición de los sujetos por tiempo sostenido al contexto experimental sin presentación de otros estímulos) tiene como resultado la alteración de las asociaciones existentes entre el contexto y los estímulos que en él fueron entrenados (Stout, Chang y Miller, 2003). Por ejemplo, la exposición contextual puede terminar la inhibición latente después de la preexposición de un EC (Escobar, Arcediano y Miller, 2002), el incremento de exposición al contexto por sí solo durante la extinción debido al aumento del intervalo entre ensayos es capaz de reducir la recuperación espontánea (Urcelay, Wheeler y Miller, 2009). La exposición contextual contrarresta el ensombrecimiento entre claves (Stout et al., 2003). Urcelay y Miller (2006) observaron que la exposición al contexto de adquisición recupera el control inhibitorio que es incapaz de ejercer un inhibidor en un arreglo de inhibición Pavloviana con ensayos

densos (i.e., poco intervalo entre ensayos). Finalmente, Witnauer y Miller (2011) observaron que la exposición contextual es capaz de disminuir el control excitatorio que un estímulo adquirió a base de condicionamiento de segundo orden con el contexto.

Debido a que se presume que una CE ejerce su control conductual mediante la recuperación de la información que provee el contexto de extinción (Brooks y Bouton, 1994), el presente experimento evaluó el efecto que tiene la exposición al contexto de extinción en una clave de extinción presente en la readquisición de una respuesta de tolerancia al etanol.

Si la asociación que hipotéticamente se forma entre el contexto y la clave durante la extinción es necesaria para que la clave pueda retrasar la rápida readquisición, entonces el debilitamiento de la asociación entre CE y contexto de extinción debido a la exposición del último debiese disminuir el retraso en la rápida readquisición que produce una CE no alterada.

## Metodología

### *Diseño:*

El experimento evaluó el efecto de la exposición al contexto de extinción en una CE presente en la readquisición de una respuesta de tolerancia al etanol. Debido a que la readquisición de una respuesta ocurre más rápido en ausencia de CE que en presencia de ellas, se hipotetizó que si el efecto de las claves de extinción depende en parte del valor asociativo que tiene el contexto de extinción, la exposición de éste previo a una fase de readquisición debiera producir una rápida readquisición aun cuando durante estos ensayos esté presente la clave de extinción.

Para poner a prueba dicha hipótesis se utilizó un diseño factorial con dos factores, CE y Exposición. El primer factor Clave refirió a realizar los ensayos de readquisición en presencia o en ausencia de la CE. El segundo factor, Exposición, refirió a exponer a los sujetos al contexto de extinción o a un nuevo contexto. Ambos factores dieron paso a cuatro grupos. El diseño experimental es presentado en la Tabla 1.

Grupo	Preexposición	Adquisición	Extinción	Exposición	Readquisición	Readquisición hipotetizada
No Clave- No Exposición	(A) Sal	(A) EC-EI	(B) EC + Clave	(C)	(D) EC-EI + Clave	Rápida
Clave-No Exposición				(C)		Lenta
No Clave- Exposición				(B)	(D) EC-EI	Rápida
Clave- Exposición				(B)		Rápida

**Tabla 1.** Diseño Experimental. Clave = readquisición en presencia de clave de extinción; No Clave = readquisición en ausencia de clave de extinción; Exposición = exposición al contexto de extinción; No Exposición = exposición a un contexto novedoso; Sal = inyección de suero fisiológico; EI = efecto de una inyección de solución de etanol; EC = estímulo condicionado;

Clave = clave de extinción; A, B, C y D = contextos físicos. + = presentación simultánea. Rápida = readquisición durante los primeros 4 ensayos. Lenta = readquisición después de los primeros 4 ensayos. Tanto los contextos (A, B, C y D) como clave y EC fueron contrabalanceados.

El grupo No Clave-No es representativo de la readquisición de una respuesta en condiciones normales (i.e. rápida readquisición de la respuesta de tolerancia extinguida en una fase anterior en comparación con sujetos que adquieren por primera vez dicha respuesta). El grupo Clave-No exposición es representativo del efecto que tienen las claves de extinción en la readquisición de una respuesta (i.e. lenta readquisición de la respuesta de tolerancia extinguida en una fase anterior en comparación a sujetos con rápida readquisición). El grupo No Clave-Exposición representativo del efecto que tiene la exposición del contexto de extinción en la readquisición de una respuesta. Finalmente, el grupo Clave-Exposición, de mayor importancia, es representativo del efecto que tiene la exposición al contexto de extinción en el efecto que tiene una clave de extinción en la readquisición de la respuesta.

### *Sujetos:*

Se utilizaron 40 ratas macho Sprague Dawley separadas en 4 grupos ( $n_s=10$ ). Las ratas provinieron del Vivero de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Católica de Chile. Al inicio del experimento la media de peso de los sujetos fue de 357grs y la edad mínima fue de 90 días. Los animales fueron mantenidos en jaulas individuales bajo un ciclo de luz/oscuridad comenzando el semiciclo de luz a las 7:00 hrs y el de oscuridad a las 19:00 hrs. Los animales fueron alimentados diariamente con 25 gramos de comida y tenían libre acceso a agua. Los pesos de los animales fueron controlados semanalmente para ajustar la dosis de solución inyectable acorde con el crecimiento individual de cada animal.

### *Aparatos:*

Todas las sesiones experimentales se llevaron a cabo en una sala experimental que contaba con luz indirecta de una ampolleta Softlight de General Electrics de 230V, 60W.

Dos planos de deslizamiento fueron utilizados conjuntamente para cada ensayo para medir la ataxia de los sujetos. Cada plano de deslizamiento estaba conformado por una caja de policarbonato sin tapa, de 50 centímetros de largo, 20 centímetros de ancho y 30 centímetros de alto. Uno de los costados de 20 centímetros estaba conectado mediante un cordón de 3 mm de grosor a una polea y a una manivela de tal manera que el accionar de la manivela recogía el cordón e inclinaba la caja. El giro de la manivela fue realizado a 120 rpm. En la base del costado opuesto, un transportador ubicado paralelamente a la pared de la caja y perpendicular a la base, permitió registrar la inclinación de la caja en grados desde 0° a 90°.

Los contextos físicos, contrabalanceados a lo largo de las distintas fases del experimento, se dispusieron cubriendo las paredes transparentes del plano de deslizamiento con planchas de cartón cubiertas con cartulina. El contexto Blanco estuvo conformado por una plancha de cartón cubierta con cartulina color blanco. El contexto Negro estuvo conformado por una plancha de cartón cubierta con cartulina color negro. El contexto Ajedrez estuvo conformado por una plancha de cartón cubierta con una base de cartulina color blanco y cuadrados de cartulina color negro de 3 centímetros de lado, conformando un patrón en donde todos los cuadrados negros eran adyacentes con cuadrados blancos de la misma medida. El contexto Rayas estuvo conformado por planchas de cartón cubiertas con una base de cartulina color negro, además de franjas de cartulina color blanco de 2 centímetros de ancho, separadas la una de la otra por 2 centímetros.

Dos estímulos neutros fueron utilizados a lo largo del experimento. Uno de ellos fue un estímulo auditivo de 1000Hz y 40dB (medido sobre el ruido ambiental de la sala experimental) generado utilizando el software NCH Tone Generator y entregado utilizando parlantes marca Juster de 220V y 60 W. El otro fue un estímulo visual que consistió en luz emitida por lámparas de Tungsteno de 24W intermitentes a una frecuencia de 1.5Hz, controladas por un circuito

secuencial. La activación de ambos aparatos fue realizada manualmente. Ambos estímulos 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. Para los ensayos de preexposición y extinción, se administró una inyección intraperitoneal de sólo suero fisiológico. Se inyectaron 0.0125 mililitros de solución o suero por gramo de peso. Para las inyecciones se utilizaron agujas hipodérmicas, de 13 x 0,4 mm y jeringas de 10ml. La inmovilización del animal requerida para la inyección se consiguió envolviendo al sujeto en un visillo de 15 centímetros de ancho por 25 centímetros de largo.

#### *Procedimiento:*

Durante cada ensayo experimental se trabajó con dos sujetos simultáneamente. Cada ensayo consistió en inyectar al sujeto experimental, ingresarlo al plano de deslizamiento, iniciar los estímulos requeridos para el ensayo, y realizar la medición de la respuesta atáxica a los 2, 4 y 6 minutos posteriores a la inyección. Se contrabalanceó el orden de manipulación de los sujetos diariamente. Para realizar la medición de la ataxia se puso al sujeto en el extremo opuesto a la manivela del plano de deslizamiento y se activó dicha manivela hasta que el sujeto comenzaba a desplazarse hasta el extremo opuesto. Se registró el grado de inclinación de la caja al momento en que los sujetos se deslizaban.

**Fase de Preexposición:** Con el fin de evitar o disminuir la asociación accidental de las claves de inyección con los efectos del etanol se incluyó una fase de preexposición a dichas claves. Entre los días 1 y 7 todos los sujetos recibieron 2 inyecciones diarias, separadas por 4 horas, de suero fisiológico en el Contexto A.

**Fase de Adquisición:** Para producir la adquisición de la respuesta de tolerancia al etanol, con un retraso de una semana después del término de la fase de preexposición (por

problemas personales del experimentador), entre los días 15 y 22, todos los sujetos recibieron 2 presentaciones diarias, separadas por 4 horas, del EC y el EI de forma simultánea en el Contexto A (similar a Brooks, 2004).

**Fase de Extinción:** Para producir la disminución de la respuesta de tolerancia al efecto atáxico al etanol, entre los días 23 y 42 todos los sujetos recibieron durante una inyección de suero fisiológico con la presentación de la Clave de Extinción y luego de cuatro horas una inyección de Suero fisiológico con la presentación del Estímulo Condicionado. En cada cuarto día de esta fase, los sujetos recibieron 2 inyecciones de suero fisiológico con la presentación del Estímulo Condicionado, estando separadas por cuatro horas. Así, el total de ensayos para la Clave de extinción fue de 15 ensayos, mientras que para el Estímulo Condicionado fue de 20 ensayos. Todos los ensayos de esta fase fueron realizados en presencia del contexto B.

**Fase de Exposición:** Con el fin de alterar la asociación formada entre el contexto de extinción y la CE, entre los días 43 y 48 los Grupos Clave-Exposición y No Clave-Exposición fueron expuestos al Contexto B, mientras que para controlar el efecto de la exposición contextual por sí sola, los Grupos Clave-No Exposición y No Clave-No Exposición fueron expuestos a un nuevo contexto, el Contexto C. Cada sesión de exposición duró 10 minutos. Se realizaron 2 sesiones de exposición por día, dando un total de 100 minutos de exposición al contexto por sujeto.

**Fase de Readquisición:** Para someter a prueba el efecto de la exposición contextual y la presencia de una CE durante la readquisición de la respuesta de tolerancia, entre los días 49 y 53 los Grupos Clave-Exposición y Clave-No Exposición recibieron 2 presentaciones diarias, separadas por 4 horas, de EC y EI en presencia de la CE. Los grupos No Clave-Exposición y No Clave-No Exposición recibieron tratamiento similar, pero las presentaciones fueron sin la presencia de la CE. Todos los ensayos fueron realizados en un nuevo contexto, el Contexto D. Durante esta fase se realizó un total de 8 ensayos.

## Resultados

Se midió el grado de inclinación alcanzado por la caja al momento en que la rata comenzó a deslizarse en todos los ensayos, a los 2, 4 y 6 minutos después del inicio del EC. Se calculó un puntaje promedio entre las tres mediciones, utilizado en los siguientes análisis estadísticos. Los análisis fueron realizados estableciendo un criterio de rechazo de  $p < 0,05$ . Para las fases de Preexposición, Adquisición y Extinción, se realizó un ANOVA de Medidas Repetidas utilizando como factores inter-sujetos las variables Grupo, Exposición al contexto de extinción y Readquisición con o sin clave de extinción según correspondió a cada fase. Entre el último ensayo de la fase de Extinción y el primer ensayo de la fase de Readquisición se realizó un ANOVA de Medidas Repetidas utilizando los mismos factores inter-sujetos para el análisis anterior. Finalmente, se realizó un ANOVA de Medidas Repetidas para la fase de Readquisición, utilizando los factores inter-sujetos mencionados anteriormente y los factores Clave y Exposición. Cada ANOVA incluyó un análisis de las interacciones entre factores. Además, todos los ANOVA violaron el supuesto de esfericidad según la Prueba de Mauchly ( $p < 0,05$ ) por lo que fueron realizados utilizando la corrección Greenhouse-Geisser.

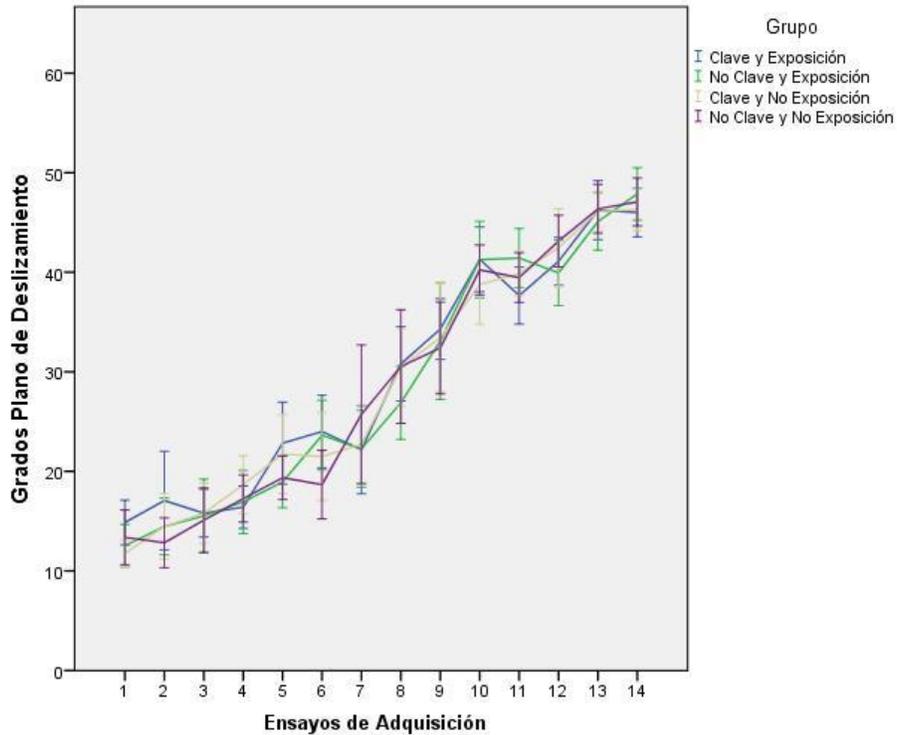
### **Preexposición:**

Un ANOVA de Medidas Repetidas señala que los sujetos, a lo largo de los ensayos de la fase de Preexposición no cambiaron significativamente los grados de inclinación del plano de deslizamiento [ $F(8, 4, 330,3) < 1$ ]. Para estos datos, no hubo un efecto significativo de la variable Grupo [ $F(3, 36) < 1$ ].

### **Adquisición:**

La Figura 1 muestra la media de los grados de inclinación del plano de deslizamiento por grupo a lo largo de de la fase de Adquisición.

Un ANOVA de Medidas Repetidas señala que los sujetos, a lo largo de los ensayos de la fase de Adquisición, aumentaron significativamente los grados de inclinación del plano de deslizamiento [F (7,5, 314,6) = 298.310,  $p < 0,01$ ]. Para estos datos, no hubo un efecto significativo de Grupo [F(3, 36) < 1].



**Figura 1.** Grados promedio en el plano de inclinación en función de los ensayos de adquisición. Un mayor grado de deslizamiento señala una menor respuesta atáxica y por ende mayor tolerancia. El gráfico muestra la adquisición de la respuesta de tolerancia para cada grupo. Las barras de error representan error típico.

### Extinción:

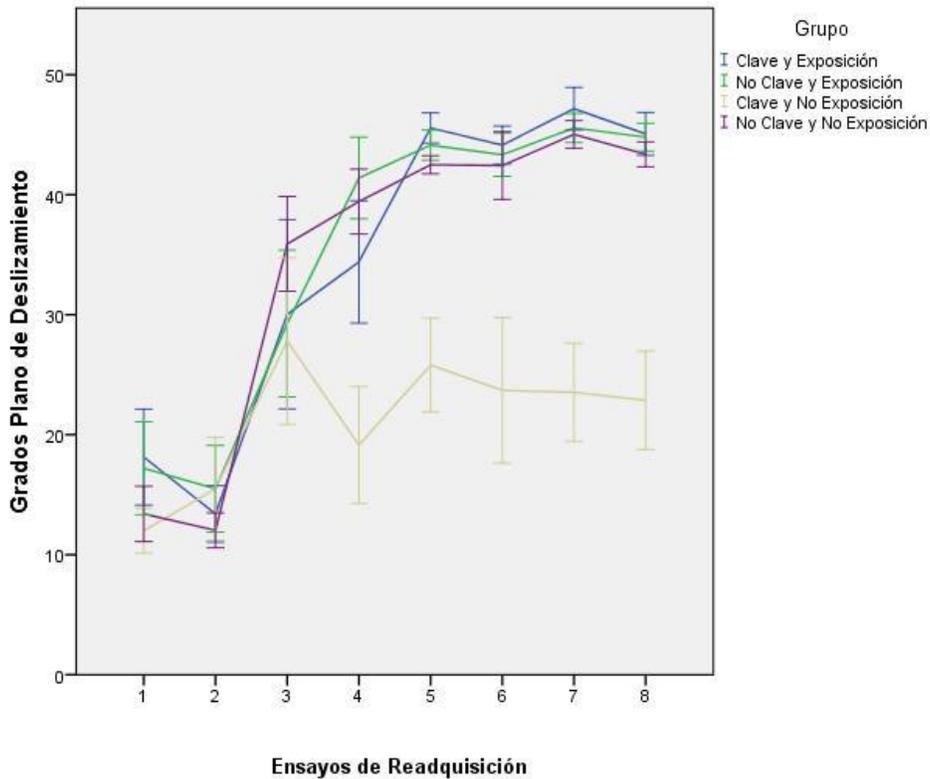
Un ANOVA con Medidas Repetidas señala que los sujetos, a lo largo de los ensayos de la fase de Extinción no cambiaron significativamente los grados de inclinación del plano de deslizamiento [F (6,7, 262,1) < 1]. Para estos datos, no hubo un efecto significativo de Grupo [F(3, 36) < 1].

Para analizar estadísticamente el efecto del procedimiento de extinción, se realizó un ANOVA con Medidas Repetidas entre el último ensayo de la fase de Adquisición y el primero de la fase de Readquisición. El análisis señala que los sujetos disminuyeron significativamente los grados de inclinación del plano de deslizamiento durante la extinción [ $F(1, 39) = 1188$ ]. Para estos datos, hubo un efecto principal de la variable Exposición [ $F(1,38) = 8,647, p = 0,006$ ], observándose que los sujetos que tuvieron exposición contextual al contexto de extinción significativamente mayor tolerancia que aquellos que no.

### **Readquisición:**

La Figura 2 muestra los grados promedio de inclinación del plano de deslizamiento por grupo a lo largo de de la fase de Readquisición.

Un ANOVA con Medidas Repetidas señala que los sujetos, a lo largo de los ensayos de la fase de Readquisición aumentaron significativamente los grados de inclinación del plano de deslizamiento [ $F(3,14, 122,6) = 113, p < 0,01$ ]. Para estos datos, hubo un efecto significativo de Grupo [ $F(3, 36) = 71,174, p < 0,01$ ], hubo un efecto principal de Exposición [ $F(1, 36) = 80,895, p = 0,289$ ], de Clave [ $F(1, 36) = 70,527, p < 0,01$ ], y una interacción Exposición x Clave [ $F(1, 36) = 62.1, p < 0,01$ ].



**Figura 2.** Grados del Plano de Inclinación en función de los ensayos de Readquisición. Un mayor grado de plano de deslizamiento señala una respuesta de tolerancia mayor. El gráfico representa una readquisición rápida para los grupos No-Clave/Exposición, No-Clave/No-Exposición y Clave/Exposición, mientras que una readquisición lenta (o no readquisición) para el grupo Clave/No-Exposición. Las barras de error representan error típico.

A la hora de analizar los grupos entre sí, una comparación múltiple post-hoc con la prueba Games-Howell señala que el grupo Clave – No exposición presenta diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) cuando se le compara con cada uno del resto de los grupos. Finalmente, y de mayor interés, el grupo Clave – Exposición no presenta diferencias con los grupos No Clave – Exposición y No Clave – No exposición ( $p > 0,9$ ).

En resumen, los análisis estadísticos de los datos muestran que una CE logró disminuir la readquisición de la respuesta de tolerancia (evidenciado por la diferencia entre el grupo Clave-

No exposición y los grupos No Clave-Exposición y No Clave-No exposición). Además, la exposición al contexto de extinción por sí sola no afectó la readquisición de una respuesta (evidenciado por la inexistencia de una diferencia entre el grupo No Clave-Exposición y No Clave- No Exposición). Finalmente, la exposición al contexto de extinción disminuyó el efecto de una clave de extinción (evidenciado por la diferencia entre los grupos Clave-No exposición y Clave-Exposición), provocando que los sujetos readquirieran mayor tolerancia (y por ende, expresaran menor ataxia).

## Discusión

Los resultados del presente experimento son consistentes con investigaciones que han demostrado la adquisición de una respuesta de tolerancia al etanol en ratas ante un estímulo a base de emparejamientos de un EC con un EI (Larson y Siegel, 1998; Brooks et al, 2001; White et al, 2002; Brooks et al, 2005; Betancourt et al, 2008), la extinción de una respuesta de tolerancia al etanol a base de presentaciones del EC sólo (Brooks et al, 2001; Brooks et al, 2004; Brooks et al, 2005). Además, el actual experimento provee datos sobre el efecto de una clave de extinción en la readquisición de una respuesta de tolerancia al etanol.

A la hora de contrastar los grupos críticos para la hipótesis de investigación, se observó que la exposición al contexto de extinción después de la extinción disminuyó el grado de tolerancia adquirido cuando se realizó la fase de readquisición en presencia de la CE. Resulta relevante el hecho de que los contrastes estadísticos indicaran que la exposición al contexto de extinción posterior a la extinción provocó que aquellos sujetos, en presencia de la CE, readquirieran el mismo grado de tolerancia que aquellos sujetos que pasaron por una readquisición sin CE. Ello sugiere que la exposición repetida al contexto de extinción anula el efecto de las claves de extinción para la readquisición de una respuesta de tolerancia al etanol.

Aun así, el presente experimento difiere en al menos 3 puntos respecto del procedimiento utilizado por Brooks y Bouton (1993). La principal diferencia de procedimiento es el hecho de que durante la fase de extinción, la presentación del EC y la presentación de la CE constituyeron ensayos distintos. Esto conllevó a que la presentación la CE y del EC estuvieran separados por cerca de 4 horas. Aunque Brooks (2000) reporta conseguir el efecto de una CE con relaciones temporales de hasta 135 segundos, los parámetros son difícilmente comparables.

La segunda diferencia de procedimiento es la relación temporal establecida entre estímulos. Mientras que los procedimientos tradicionales de CE involucran la presentación serial entre estímulos (i.e. primero la CE y luego el EC), podría decirse que dicha relación no se mantuvo entre la CE y el EC. En este caso, el procedimiento posiblemente produjo dos asociaciones con una contigüidad casi simultánea (i.e. ambos estímulos comienzan y terminan al mismo tiempo) una entre EC y el contexto de extinción y otra, entre CE y el contexto de extinción.

La tercera diferencia de procedimiento refiere al tiempo de exposición contextual durante la fase de extinción. En los arreglos tradicionales de CE los ensayos de extinción se hacen durante sesiones que admiten varias presentaciones de los estímulos. A lo largo de dichos experimentos, el mínimo de duración de intervalos entre ensayos fue de 190 segundos (Brooks y Bouton, 1993, pero ver Brooks et al, 2004), mientras que en los ensayos del presente experimento no existieron intervalos entre ensayos que implicaran exposición contextual entre ensayos.

La primera diferencia mencionada obliga a considerar la fase de extinción como compuesta por dos tipos de ensayos, y la combinación de la segunda y tercera diferencia beneficiaría el desarrollo de propiedades inhibitorias para el contexto (Polack et al, 2012). Así, es plausible que durante la fase de extinción, las presentaciones del EC solo hayan significado un ensayo Tipo B para un procedimiento de inhibición estándar Pavloviana. En este procedimiento se obtiene control inhibitorio por parte de un estímulo realizando ensayos Tipo A, en los cuales un estímulo es reforzado (i.e. presentaciones EC1-EI) y ensayos Tipo B, en los cuales un compuesto conformado por el EC y otro estímulo es extinguido (i.e. presentaciones EC2-EC1) (Rescorla, 1969). Por otra parte también es plausible que las presentaciones de la CE sola hayan significado ensayos de condicionamiento de segundo orden entre la CE y el contexto de extinción (Witnauer y Miller, 2011), durante los cuales la CE adquirió el control inhibitorio que desarrolló el contexto de extinción (Rescorla, en Rescorla, 1980). Esto sugeriría que una

inhibición condicionada desarrollada por el contexto de extinción y transferida a la CE mediante condicionamiento de segundo orden es la responsable del retardo en la rápida readquisición producido por la CE en el grupo que no sufrió exposición al contexto.

De importancia son los resultados de Witnauer y Miller (2011) quienes produjeron un condicionamiento de segundo orden mediado por el contexto. Para ello, en el Experimento 1, de forma maseada, realizaron presentaciones explícitamente no pareadas de un EI y un estímulo en presencia del contexto. Dicho procedimiento produjo una alta RC ante el Estímulo presentado, sugiriendo la formación de dos asociaciones, una asociación Contexto-EI y una entre Contexto-Estímulo. Asimismo los resultados del Experimento 2, en el cual, utilizando los mismos parámetros del experimento 1, los autores observaron que la extinción del contexto (i.e. exposición prolongada de este) produjo un decremento en la RC ante el estímulo. Dicho resultado es de especial significancia para el presente experimento pues sugiere que la exposición del contexto posterior al establecimiento de un condicionamiento de segundo orden disminuye la fuerza asociativa transferida al otro estímulo.

Aun así, mientras que la exposición al contexto en el experimento Witnauer y Miller utilizó un contexto excitatorio, el presente experimento utilizó un contexto potencialmente inhibitorio. Por ende, no es posible asumir que la disminución de la RC ante el estímulo obtenida por los autores, a causa del debilitamiento de la asociación Contexto-EI producida por exposición contextual, es homóloga a la disminución del efecto de la CE en el presente experimento, a causa de un posible debilitamiento de la asociación Contexto-EC producida por exposición contextual.

Respecto a ello, Zimmer-hart y Rescorla (1974) proveen evidencia que apoya la obtención de resultados distintos para la exposición de un contexto excitatorio versus la exposición de un contexto inhibitorio. Los autores encontraron que la exposición de un inhibidor condicionado solo fue incapaz de eliminar el control inhibitorio que ejerce sobre la conducta. Más

específicamente, Rescorla (1980) reportó no observar efectos en un inhibidor condicionado de segundo orden cuando se extinguió el inhibidor condicionado original.

Lamentablemente, ni en experimentos pasados de nuestro laboratorio ni Aun así, en el actual experimento no se sometió a los estímulos entrenados como CE a pruebas de Sumación y Retardo en la adquisición, pruebas consideradas como necesarias para demostrar el desarrollo de control inhibitorio por parte de un estímulo (Rescorla, 1971). Aun así, adicionalmente a la evidencia de Zimmer-hart y Rescorla (1974), la observación de que para generar una inhibición es necesario mantener el valor asociativo excitatorio a lo largo de los ensayos de adquisición de una inhibición sugiere que la formación de una asociación inhibitoria durante la extinción es poco probable, pues, mientras que la mejor manera de entrenar una inhibición Pavloviana es mezclando los ensayos reforzados del EC y los ensayos no reforzados de EC y el inhibidor condicionado durante una misma fase (Yin, Barnet y Miller, 1994), el presente experimento realizó los dos tipos de ensayos en fases separadas.

Tal como lo sugieren los experimentos de Stout et al (2003), Urcelay y Miller (2006) y en especial los de Witnauer y Miller (2011), la exposición repetida al contexto debilita la asociación que existe entre el contexto y los diversos estímulos que en él fueron presentados. Así, aunque los resultados no ayudan a esclarecer si el mecanismo mediante el cual se establece una CE es inhibición o modulación negativa, si hacen plausible la idea de que las claves de extinción dependan del estatus asociativo del contexto de extinción. Para dilucidar esta posibilidad, mayores controles o cambios en el procedimiento son necesarios.

La estrategia más clara, aunque menos óptima si se quieren comparar los hallazgos del presente experimento sobre CE con aquellos obtenidos por otros laboratorios, es someter a pruebas de Sumación y Retardo en la adquisición (Rescorla, 1979) a los estímulos entrenados bajo los presentes parámetros como CEs. Aunque el resultado más interesante sería que la CE

fallara ambas pruebas, el hecho de que las pasara, explicaría los presentes resultados a la luz de los hallazgos de Witnauer y Miller (2011) y de Rescorla (1980).

Una segunda estrategia, que permitiría la comparación entre los presentes datos con los de Brooks y sus colaboradores, es adoptar los parámetros utilizados por ellos, estableciendo una relación serial entre CE y EC. Aun así, esta estrategia requiere un trabajo previo, para adaptar los parámetros de duración de ensayo, claves de inyección y exposición al contexto durante la adquisición de la respuesta de tolerancia, factores no controlados por Brooks et al (2004).

Si bien el presente experimento provee evidencia que aporta con la discusión de mecanismos de aprendizaje a nivel básico, también provee evidencia para el estudio de una de las tantas manipulaciones para reducir la recuperación de respuesta post-extinción. El estudio de estas manipulaciones tiene aplicaciones directas al diseño de técnicas terapéuticas para prevenir recaídas en terapias de exposición a claves y en especial, para el tratamiento de las adicciones (Bouton, 2000). El hecho de que respuestas antiguas reaparezcan ante cambios contextuales, hace posible mejorar el procedimiento de extinción. Así, el dilucidar los mecanismos de funcionamiento y las condiciones en que funcionan o no las CEs puede derivar en la aplicación correcta de ellas en los procedimientos de extinción durante la terapia, con ello logrando que el aprendizaje que estos producen se mantenga a lo largo del tiempo, y por ende, los beneficios que ella trae.

## Referencias

- Betancourt, R., y Bórquez, M. (2012). Efecto de una clave de extinción en la readquisición de la respuesta condicionada de tolerancia al etanol en ratas. Manuscrito no publicado.
- Betancourt, R., Corada, L., Dominichetti, J., Laborda, M., Martínez, G., y Míguez, G. (2008). Efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de la tolerancia asociativa al etanol. *Psicothema*, 20, 285-289. Recuperado desde <http://www.psicothema.com/pdf/3462.pdf>
- Betancourt, R., Inostroza, M., y Laborda, M. (2008). Modulación contextual de la tolerancia asociativa al etanol. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 40, 243-257. Recuperado desde: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S0120-05342008000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0120-05342008000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
- Bouton, M. E. (1984). Differential control by context in the inflation and reinstatement paradigms. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 10, 56-74. DOI: 10.1037/0097-7403.10.1.56
- Bouton, M. E. (1993). Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, 114, 80-99. DOI: 10.1037/0033-2909.114.1.80
- Bouton, M. E. (1994). Conditioning, remembering, and forgetting. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20, 219-231. DOI: 1037/0097-7403.20.3.219
- Bouton, M. E. (2000). A learning theory perspective on lapse, relapse, and the maintenance of behavior change. *Health Psychology*, 19, 57-63. DOI: 10.1037/0278-6133.19

- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, *11*, 485-494. DOI: 10.1101/lm.78804
- Bouton, M. E. y Bolles, R. C. (1979). Contextual control of the extinction of conditioned fear. *Learning and Motivation*, *10*, 445-466. DOI: 10.1016/0023-9690(79)90057-2
- Bouton, M. E., Westbrook, R. F., Corcoran, K. A., y Maren, S. (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: Behavioral and biological mechanisms. *Biological Psychiatry*, *60*, 352-360. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.12.015
- Brooks, D. C. (2000). Local and remote extinction cues reduce spontaneous recovery. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *53B*, 25-58. DOI: 10.1080/713932714
- Brooks, D. C. y Bouton, M. E. (1993). A retrieval cue for extinction attenuates spontaneous recovery. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *19*, 77-89. DOI: 10.1037/0097-7403.19.1.77
- Brooks, D. C. y Bouton, M. E. (1994). A retrieval cue for extinction attenuates response recovery (renewal) caused by a return to the conditioning context. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *20*, 366-379. DOI: 10.1037/0097-7403.20.4.366
- Brooks, D. C., Karamanlian, B. R., y Foster, V. L. (2001). Extinction and spontaneous recovery of ataxic tolerance to ethanol in rats. *Psychopharmacology*, *153*, 491-496. DOI: 10.1007/s002130000617.
- Brooks, D. C., Palmatier, M. L., García, E. O., y Johnson, J. L. (1999). A retrieval cue for extinction reduces spontaneous recovery of a conditioned taste aversion. *Animal Learning and Behavior*, *27*, 77-88. DOI: 10.3758/BF03199433

- Brooks, D., Vaughn, J. M., Freeman, A. J., y Woods, A. M. (2004). An extinction cue reduces spontaneous recovery of ataxic ethanol tolerance in rats. *Psychopharmacology*, *176*, 256-265. DOI: 10.1007/s00213-004-1882-y
- Bueno, J. L. O. y Fachini, A. (2007). The time course of ethanol tolerance: Associative learning. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *40*, 1517-1528. DOI: S0100-879X2006005000176
- Escobar, M., Arcediano, F., y Miller, R. R. (2002). Latent inhibition and contextual associations. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *28*, 123-136. DOI: 10.1037//0097-7403.28.2.123
- Holland, P. C. (1992). Occasion setting in Pavlovian conditioning. En D. Medin (Ed.), *The psychology of learning and motivation*, Vol. 28 (pp. 69-125). San Diego, CA: Academic Press.
- Laborda, M. A., McConnell, B. L., y Miller, R. R. (2011). Behavioral techniques to reduce relapse after exposure therapy: Applications of studies of experimental extinction. En T. Schachtman & S. Reilly (Eds.), *Associative learning and conditioning theory: Human and non-human applications* (pp. 79-103). New York, NY: Oxford University Press.
- Larson, S. J. y Siegel, S. (1998). Learning and tolerance to the ataxic effect of ethanol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *61*, 131-142. DOI: 10.1016/S0091-3057(98)00072-0
- LeBlanc, A. E., Kalant. H., y Gibbins, R. J. (1975). Acute tolerance to ethanol in the rat. *Psychopharmacologia*, *41*, 43-46. DOI: 10.1007/BF00421304

- MacRae, J. R., Scoles, M. T., y Siegel, S. (1987). The contribution of Pavlovian conditioning to drug tolerance and dependence. *British Journal of Addiction*, 82, 371-380. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1987.tb01493.x
- Mansfield, J. G. y Cunningham, C. L. (1980). Conditioning and extinction of tolerance to the hypothermic effect of ethanol in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 94, 962-969. DOI: 10.1037/h0077824
- Miller, R. R. y Laborda, M. A. (2012). Reactivated memories compete for expression after Pavlovian extinction. *Behavioral Processes*, 90, 20-27. DOI: 10.1016/j.beproc.2012.01.012.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes* (Traducción de G. V. Anrep). London: Oxford University Press.
- Polack, C. W., Laborda, M. A., y Miller, R. R. (2012). Extinction context as a conditioned inhibitor. *Learning & Behavior*, 40, 24-33. DOI: 10.3758/s13420-011-0039-1
- Poulos, C. X. y Cappell, H. (1991). Homeostatic theory of drug tolerance: A general model of physiological adaptation. *Psychological Review*, 98, 390-408. DOI: 10.1037/0033-295X.98.3.390
- Poulos, C. X., Hinson, R. E., y Siegel, S. (1981). The role of Pavlovian processes in drug tolerance and dependence: Implications for treatment. *Addictive Behaviors*, 6, 205-211. DOI: 10.1016/0306-4603(81)90018-6
- Ramos, B. M., Siegel, S., y Bueno, J. L. (2002). Occasion setting and drug tolerance. *Integrative Physiological & Behavioral Science*, 37, 165-177. DOI: 10.1007/BF02734179

- Ramsay, D. S. y Woods, S. C. (1997). Biological consequences of drug administration: Implications for acute and chronic tolerance. *Psychological Review*, 104, 170-193. DOI: 10.1037/0033-295X.104.1.170
- Rescorla, R. A. (1969). Pavlovian conditioned inhibition. *Psychological Bulletin*, 72, 77-94. DOI: 10.1037/h0027760
- Rescorla, R. A. (1971). Summation and retardation tests of latent inhibition. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 75, 77-81. DOI: 10.1037/h0030694
- Rescorla, R. A. (1980). *Pavlovian second-order conditioning: Studies in associative learning*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum associates.
- Rescorla, R. A. (2001). Experimental extinction. En R. R. Mowrer y S. Klein (Eds.), *Handbook of contemporary learning theories* (pp. 119-154). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Rescorla, R. A. (2003). Contemporary study of Pavlovian conditioning. *Spanish Journal of Psychology*, 6, 185-195. Recuperado desde: <http://revistas.ucm.es/index.php/SJOP/article/view/SJOP0303220185A/29308>
- Rescorla, R. A. (2004). Spontaneous recovery. *Learning & Memory*, 11, 501-509. DOI: 10.1101/lm.77504
- Ricker, S. T. y Bouton, M. E. (1996). Reacquisition following extinction in appetitive conditioning. *Animal Learning & Behavior*, 24, 423-436. DOI: 10.3758/BF03199014
- Siegel, S. (1975). Evidence for rats that morphine tolerance is a learned response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 498-506. DOI: 10.1037/h0077058
- Siegel, S. (1999). Drug anticipation and drug addiction: The 1998 H. David Archibald Lecture. *Addiction*, 94, 1113-1124. DOI: 10.1046/j.1360-0443.1999.94811132.x

- Siegel, S. (2001). Pavlovian conditioning and drug overdose: When tolerance fails. *Addiction Research & Theory*, *9*, 503-513. DOI: 10.3109/16066350109141767
- Siegel, S. (2005). Drug tolerance, drug addiction and drug anticipation. *Current Directions in Psychological Science*, *14*, 296-300. DOI: 10.1111/j.0963-7214.2005.00384.x
- Siegel, S., Baptista, M. A., Kim, J. A., McDonald, R. V., y Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology: The associative basis of tolerance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *8*, 276-293. DOI: 10.1037/1064-1297.8.3.276
- Siegel, S., Hinson, R. E., y Krank, M. D. (1979). Modulation of tolerance to the lethal effect of morphine by extinction. *Behavioral and Neural Biology*, *25*, 257-262. DOI: 10.1016/S0163-1047(79)90610-1
- Stout, S. C., Chang, R., y Miller, R. R. (2003). Trial spacing is a determinant of cue interaction. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *29*, 23-38. DOI: 10.1037/0097-7403.29.1.23
- Tiffany, S. T. y Maude-Griffin, P. M. (1988). Tolerance to morphine in the rat, associative and nonassociative effects. *Behavioral Neuroscience*, *102*, 534-543. DOI: 10.1037//0735-7044.102.4.534
- Urcelay, G. P. y Miller, R. R. (2006). A comparator view of Pavlovian and differential inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *32*, 271-283. DOI: 10.1037/0097-7403.32.3.271
- Urcelay, G. P. y Miller, R. R. (2010). Two roles of the context in Pavlovian fear conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *36*, 268-280. DOI: 10.1037/a0017298.

- Urcelay, G. P., Wheeler, D. S., y Miller, R. R. (2009). Spacing extinction trials alleviates renewal and spontaneous recovery. *Learning & Behavior*, 37, 60-73. DOI:10.3758/LB.37.1.60
- Wheeler, D. S. y Miller, R. R. (2008). Determinants of cue interactions. *Behavioral Processes*, 78, 191-203. DOI: 10.1016/j.beproc.2008.02.002.
- Witnauer, J. E. y Miller, R. R. (2011). Some determinants of second-order conditioning. *Learning & Behavior*, 39, 12-26. DOI 10.1007/s13420-010-0002-6
- Yin, H., Barnet, R. C., y 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. DOI: 10.1037/0097-7403.20.4.419
- Zimmer-hart, C. L. y Rescorla, R. A. (1974). Extinction of Pavlovian conditioned inhibition. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 5, 837-845. DOI: 10.1037/h0036412