

“CONTEXTO Y EXTINCIÓN: EFECTOS DE LA RENOVACIÓN DE RESPUESTAS COMPENSATORIAS CONDICIONADAS AL ETANOL”

"CONTEXT AND EXTINCTION: EFFECTS OF THE RENEWAL OF COMPENSATORY RESPONSES CONDITIONED TO ETHANOL"

Investigador Principal: Víctor Manuel López Guerra¹

Facultad de Humanidades y Educación, Universidad Católica Andrés Bello, Venezuela
Departamento de Psicología, Universidad Técnica Particular de Loja, Ecuador

CDID “Centro de Documentación, Investigación y Difusión de Psicología Científica”.
Universidad Católica “Ntra. Sra. De la Asunción”¹

Recibido: 11/Abril/2019

Aceptado: 10/12/2019

Resumen

En el presente trabajo se plantean dos experimentos que tienen como objetivo verificar empíricamente, mediante el modelo conductual de adicción a las drogas propuesto por Siegel (2008), el efecto del contexto sobre la extinción y renovación de la tolerancia y abstinencia a los efectos atáxicos del etanol, como un recurso para explicar por qué se produce la alta tasa de recaída. El diseño de ambos estudios fue experimental factorial mixto, utilizando como sujetos de estudio ratones de la cepa RMNI. El contraste estadístico de los resultados obtenidos ratifica el modelo de Siegel como plausible explicación del mecanismo básico de la adicción a las drogas y de su alta tasa de recaída. Estos hallazgos sugieren que las terapias psicológicas como la exposición a las claves, sean llevadas a cabo en un contexto lo más similar posible al lugar donde se desarrolló la adicción para disminuir la recaída.

Palabras clave: abstinencia, etanol, extinción, recaída, renovación, tolerancia.

Abstract

In the present work two experiments are proposed that aim to verify empirically, through the behavioral model of drug addiction proposed by Siegel (2008), the effect of context on the extinction and renewal of tolerance and abstinence to the effects ataxic ethanol, as a resource to explain why the high rate of relapse occurs. The design of both studies was experimental mixed factorial, using mice from the RMNI strain as study subjects. The statistical contrast of the results obtained ratifies the Siegel model as plausible explanation of the basic mechanism of drug addiction and its high rate of relapse.

¹ Correspondencia remitir a: Dr. Víctor Manuel López Guerra. vmlopez5@utpl.edu.ec Loja, Ecuador

¹ Correspondencia remitir a: revistacientificaureka@gmail.com o norma@tigo.com.py CDID “Centro de Documentación, Investigación y Difusión de Psicología Científica”. Universidad Católica “Ntra. Sra. De la Asunción”. Paraguay.

These findings suggest that psychological therapies such as exposure to clues are carried out in a context as similar as possible to the place where the addiction developed, to reduce relapse.

Keywords: extinction, renewal, relapse, ethanol, tolerance, abstinence.

La adicción es un trastorno crónico que desafía el control del individuo a pesar de los innumerables problemas legales, sociales e interpersonales que le acarrea y que se caracteriza por sus frecuentes recaídas (Martín & Weiss, 2013; Klauss, Anders, Felipe, Nitsche & Nakamura, 2018; Zapata et al., 2018). Estas remisiones generan serias consecuencias tanto para las personas como para la sociedad. Por ejemplo, se ha demostrado que las recaídas reducen la calidad de vida, ejercen una gran presión sobre las relaciones familiares y representan una carga para la sociedad, al vincularse con problemas de seguridad, delincuencia, elevados gastos del sistema sanitario y descenso en la productividad laboral (Klauss et al., 2018).

Varias observaciones clínicas y reportes autobiográficos sugieren que la recaída ocurre cuando las personas se confrontan con claves ambientales que están asociadas a la droga, Ejemplo de esto son los elementos del ritual de administración, lugares donde compraba la droga o amigos con quienes suelen beber o fumar (López, 2011; Martín & Weiss, 2013; San Martín et al., 2018; Siegel & Ramos, 2002). Estos resultados son consistentes con el modelo conductual de adicción a las drogas propuesto por Siegel (1975, 2008), el cual asume que el condicionamiento clásico está involucrado en la adquisición de la tolerancia y abstinencia.

Es decir, la administración repetida de una droga produce asociación entre las claves ambientales (estímulo condicionado, EC) y la acción de la droga (estímulo incondicionado, EI), siendo la manifestación de esta asociación el desarrollo de una respuesta condicionada compensatoria (RC) que atenúa la acción de la sustancia, contribuyendo así a la tolerancia. Este autor también sugiere que esta respuesta compensatoria es un componente esencial del síndrome de abstinencia.

Desde esta perspectiva, se ha propuesto que el proceso de extinción de las respuestas condicionadas compensatorias resulta un factor esencial para la rehabilitación de los consumidores de droga, derivándose de ella estrategias terapéuticas como la exposición a las claves ambientales (García et al., 2009; Laborda, McConnell & Miller, 2011a).

Sin embargo, los resultados en los pacientes no eran totalmente satisfactorios, esto contribuyó al abandono de los estudios relacionados con el aprendizaje y la droga (Pérez & Orellana, 2007).

Uno de los factores, que podría explicar la ineficiencia de la terapia de la exposición, se podría deducir de los trabajos de Bouton (2000, 2010) quien sugiere que la extinción no es un desaprendizaje sino un nuevo aprendizaje específico al contexto en el cual fue aprendido, lo que denominó “efecto de renovación”, un nuevo fenómeno pavloviano donde reaparece la respuesta condicionada cuando se cambia el contexto entre la extinción y su evaluación.

Crombag & Shahan (2002) y Stankeviciute et al. (2013) sugieren que el procedimiento de renovación puede ser utilizado para aumentar la comprensión del mecanismo básico de la recaída.

A nivel aplicado, estos conocimientos resultarían indispensables, ya que permitirían desarrollar técnicas más eficientes para casos donde es necesario una desaparición completa y prolongada de aquellos comportamientos, que disminuyen el bienestar de las personas como ocurre con el consumo de drogas (Bouton, 2010; López & Mustaca, 2010).

Basado en el modelo de condicionamiento clásico de tolerancia y abstinencia de la adicción a las drogas, se plantean la siguiente hipótesis:

Si se presentan repetidamente las operaciones de inoculación (EC) seguidas de los efectos de una droga (EI) en un contexto A y luego se presentan varias veces las operaciones de inoculación sin el EI en un contexto B, entonces la presentación del EC en el contexto A provocará una recuperación de la respuesta compensatoria condicionada a la droga, capaz de atenuar su acción farmacológica.

Experimento 1

Método

Sujetos

Este experimento se realizó con 26 ratones albinos machos de la cepa NMRI, de 4 semanas de edad, experimentalmente ingenuos, procedentes del Bioterio Central de la Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” (UCLA), con un peso entre 20 y 25 gramos.

Los animales moraban en número de 4 ó 5 en jaulas de acero inoxidable de 41x51x15 cm con cama compuesta de cáscara de arroz, con libre acceso al agua filtrada y comida comercial en pellets (Perrarina®, Protinal, Venezuela), ciclos de luz y de oscuridad natural de 12 horas y temperatura entre 22 y 28°C.

Variables e Instrumentos de medida

Como estímulo incondicionado (EI) se utilizaron los efectos atáxicos de una inyección intraperitoneal (i.p) de etanol al 95%, en una solución de agua destilada al 15%. La dosis utilizada por sujeto fue 2.75 gramos de etanol por kilo de peso que afecta la variable dependiente (VD) (Kamen et al., 2005).

Las respuestas atáxicas fueron medidas mediante un Rotarod UGO 47600 (UGO Basile Biological Research Apparatus, Inc.) de 4 compartimientos. Al activarse la barra rotatoria, se activa automáticamente un cronómetro, el cual se detiene cuando el animal cae de la barra sobre una plataforma móvil, quedando registrado, en segundos, el tiempo que el animal estuvo en movimiento o la latencia de la respuesta de caída (VD, registro de la ataxia) (Miller, Greenblatt, Paul & Shader, 1987; Drugan, Coyle, Healy & Chen, 1996). El Rotarod fue programado para un aceleramiento progresivo de 5 a 35 rpm en un tiempo de 5 min.

Además, en esta investigación, se requirió la consideración de algún estímulo por condicionar y de los contextos de adquisición, extinción y evaluación. El estímulo por condicionar (EC) fueron las operaciones de inoculación por vía i.p. que es un estímulo saliente dentro del contexto de la administración de fármacos (Peña, 1996). Para la realización de esta investigación se utilizaron dos contextos. El primero, llamado contexto A fue una caja de “espera” de acrílico transparente 30x30x30 cm, con un piso de superficie lisa al cual se le agregaron 10 gotas de extracto de anís un minuto antes de colocar el ratón (Thiele, Roitman & Bernstein, 1998).

El segundo, llamado contexto B, fue un envase plástico circular, con paredes de 26 cm de altura y 30 cm de diámetro, con un lecho higiénico constituido por una toalla absorbente Scott Duramax®, a la cual se le añadieron 8 gotas de esencia de vainilla antes de colocar el animal. El envase fue ubicado en una cava hermética con hielo granizado, manteniendo la temperatura en el contexto entre 3 y 8 grados centígrados.

Diseño de investigación

Este experimento supone un diseño experimental de laboratorio, factorial mixto, aleatorizado de efecto fijo, con una variable *entre*, de tres grupos de tratamiento: uno experimental (G3) y dos controles (G1 y G2), con 8 ó 9 sujetos cada uno; y una variable *intra*, con cinco medidas repetidas de la variable dependiente (LB1, LB2, TC, PRTC, PRAB), promediada y evaluada a nivel grupal.

Tabla1

Esquema del Diseño Experimental

GRUPOS	Nro. De Sujetos	Línea de Base		Adquisición		Extinción	Prueba	
		LB1	LB2	20 Sesiones	TC	6 Sesiones	PR-TC	PR-AB
G1: ABA No droga	9	A	A	A1...A20	A21	B1....B6	A	A
G2: AAA Extinción	9	A	A	A1...A20	A21	A1....A6	A	A
G3: ABA Renovación	8	A	A	A1...A20	A21	B1....B6	A	A

Nota: A y B= Contextos. G1= Grupo control (mismo procedimiento que grupo experimental salvo que nunca se le administró la droga sino solución fisiológica). G2= Grupo control (realización de las tres fases en el mismo contexto). G3= Grupo Experimental (recuperación de la tolerancia condicionada y la abstinencia luego de su extinción en contextos diferentes). LB1= Línea Base 1 (Después de la presentación de las operaciones de inoculación sin la droga); LB2= Línea Base 2 (Contingente a la administración de la droga), TC= Tolerancia Condicionada (Luego de las sesiones de condicionamiento donde se empareja el EC con el EI), PR-TC= prueba de renovación de la tolerancia condicionada, PR-AB= Prueba de Renovación de la Abstinencia Condicionada (contingentemente a la presentación del EC sin la acción del etanol).

Procedimiento

Esta investigación se realizó bajo los principios éticos internacionales para la investigación con animales del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y las directrices del Código Deontológico de la Práctica de la Investigación en Psicología (Universidad Católica Andrés Bello – Venezuela).

Las actividades experimentales se realizaron durante todos los días entre las 7 am y la 1 pm, las cuales se iniciaban determinando aleatoriamente el orden de atención de los animales y pesándolos en una balanza mecánica de triple brazo (Triple Beam Balance) modelo 700, marca Ohaus.

Después de tres días de adaptación, los ratones fueron entrenados para correr en la barra rotatoria hasta que cumplieran con el criterio. Este consistía en correr continuamente por un período de tiempo de 2 minutos sin caerse, a una velocidad constante de 10 rpm. Cada vez que el ratón se caía antes de los 2 minutos, se le colocaba inmediatamente en la barra hasta que cumpliera con el criterio del tiempo (Drugan et al., 1996). Los sujetos que no lo alcanzaron o que necesitaron varios ensayos (más de tres) para lograrlo fueron excluidos del experimento. De esta manera, se seleccionaron entre los 40 sujetos que originalmente se adquirieron, los 26 ratones usados en este experimento, el cual fueron distribuidos aleatoriamente entre los tres grupos construidos. El procedimiento seguido se presenta en la tabla 1, cabe destacar que se realizó una sesión por día.

Resultados

En la tabla 2 se presentan los resultados del Análisis de Varianza Split-Plot, evidenciando el rechazo de las hipótesis nulas referidas a los factores principales y de interacción. Es decir, se dieron diferencias con los diferentes tratamientos, en las distintas condiciones experimentales en la que se evaluó la VD y con la combinación de estas dos fuentes de varianza.

Tabla 2
Análisis de Varianza Split-Plot, Grupos x Medidas.

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media Cuadrática	F	P	Eta parcial
Grupos	197076.878	2	98538.439	17.883	0.000	0.609
Medidas	304540.886	4	76135.222	30.210	0.000	0.568
GrupxMed	159223.038	8	19902.880	7.867	0.000	0.407

Los valores parciales de eta-cuadrado indican que: (a) el 61% de la varianza de la renovación de la tolerancia y abstinencia es explicada por la administración de la droga y el cambio de contexto, (b) el 57% de la tolerancia y abstinencia podría ser atribuida al aprendizaje pavloviano y (c) el 40% de la renovación de la tolerancia y abstinencia es producto de la interacción entre el cambio de contexto con las fases de extinción, las pruebas de tolerancia y abstinencia y la administración de la droga.

Como el contraste mediante el estadístico F es global se hizo necesario usar métodos estadísticos de múltiples comparaciones de media. Considerando la complejidad de las interacciones en este experimento, se optó por la segunda alternativa, es decir, a través del análisis univariado para cada factor, *intra* y *entre*, por separado (Peña, 1996).

En primer lugar se realizó un análisis longitudinal, a fin de indagar en cada grupo entre cuáles condiciones experimentales se dieron diferencias significativas. Los resultados se presentan en la tabla 3 y gráfico 1.

Tabla 3

Análisis del efecto atáxico del etanol en las diferentes medidas intragrupo.

Grupos	F/p	LSD	P
Grupo 1	F= 0.891; p= 0.481 (LB1=LB2=TC=PRTC=PRAB)	-	-
Grupo 2	F=13.543; p=0.000 (LB1>LB2<TC>PRTC<PRAB)	TC - PRTC LB2 - PRTC PRAB - LB1	0.044 0.246 0.393
Grupo 3	F=18.946; p=0.000 (LB1>LB2<TC=PRTC<PRAB)	TC - PRTC LB2 - PRTC PRAB - LB1	0.637 0.020 0.022

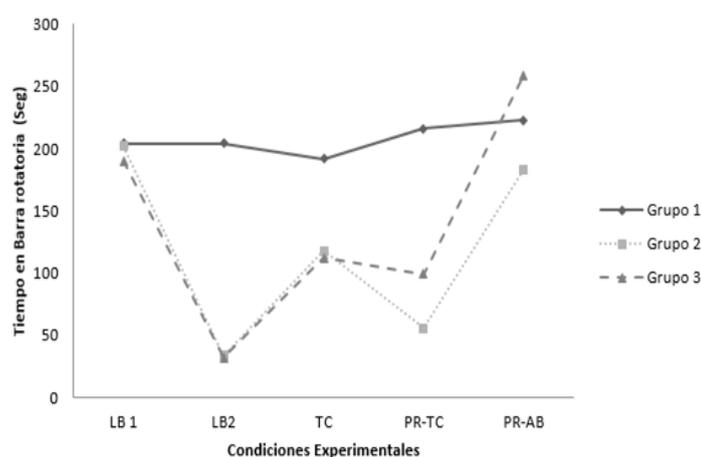


Gráfico 1. Media aritmética de la variable dependiente, grupo x medida.

Una vez hecho el análisis *intra* para cada grupo por separado, se realizó el análisis en sentido transversal o *entre*, es decir, se contrastaron las medias de los diferentes grupos en cada una de las condiciones experimentales a la vez. Los resultados se presentan en la tabla 4.

Tabla 4

Análisis del efecto atáxico del etanol en las diferentes medidas entregrupos.

Medidas	P	d	LSD
LB1	F= 0.175; p=0.840		---
LB2	F= 33.011; p<0.01		G1>G2=G3
TC	F= 3.467; p=0.048		G1>G2=G3
PRTC	F= 24.314; p=0.000	0.91	G1>G2<G3
PRAB	F=4.734; p=0.019	1.62	G1=G2<G3

La verificación de los diferentes contrastes (PRTC – PRAB) indica que el condicionamiento está involucrado en la adicción al etanol y en su recaída a través del efecto de renovación de su tolerancia y abstinencia. Además, que la magnitud del cambio de contexto después de la extinción sobre la recaída al etanol (tolerancia $d=0.91$ /abstinencia $d=1.62$) es grande ($d= 1.27$). Así pues, en el presente experimento se evidenció, cómo las señales contextuales físicas pueden modular el proceso adictivo al etanol.

Discusión

El análisis *intrasujeto* del grupo 1, indica que las operaciones de inoculación i.p. son estímulos neutros o inocuos en relación al parámetro conductual que funge como VD, tal como se ha señalado en otras investigaciones sobre el condicionamiento clásico de efectos farmacológicos (Peña, 1990, 1996). Además el paso del tiempo, la práctica reiterada en la barra rotatoria, las inyecciones repetidas y las claves contextuales visuales, olfativas y táctiles tienen un efecto despreciable sobre la VD.

Al comparar las medias de LB2 y la medida TC de los grupos 2 y 3 (Gráfico 1), se puede observar cómo la contundente respuesta atáxica a la primera dosis de etanol se ve atenuada después de 21 ensayos de asociación entre las operaciones de inoculación y la acción de la droga. Estos hallazgos son consistentes con previas investigaciones sobre tolerancia a los efectos atáxicos de etanol (Siegel & Larson, 1996; Larson & Siegel, 1998; Betancourt, 2002; Betancourt et al. 2008ab).

En la prueba de abstinencia (PRAB), se pudo observar una hiperataxia o mejoría significativa en la coordinación motora de los ratones del grupo experimental (G3) y no en los grupos controles (G1 y G2), lo que indica que las operaciones de inoculación adquirieron la capacidad de evocar respuestas compensatorias que aminoran la acción de la droga cuando se le administra la misma, provocando la tolerancia. Estas reacciones compensatorias en ausencia de los efectos de la droga provocan el síndrome de abstinencia y el correspondiente estado motivacional aversivo que opera como reforzador negativo de la búsqueda y consumo de la droga. La hiperataxia también ha sido reportada en otras investigaciones donde se condiciona la acción atáxica del etanol (Larson & Siegel, 1998; Betancourt, 2002; Betancourt et al., 2008ab).

Los resultados encontrados en este experimento son consistentes con la teoría de Siegel (1975, 2008), según la cual el condicionamiento clásico está involucrado en la adquisición y el mantenimiento de la tolerancia y la abstinencia. Efectivamente, el análisis longitudinal de las medidas del grupo 2 reveló que la tolerancia ($PRTC < TC$) y la abstinencia ($PRAB = LB1$) al etanol pueden ser atenuadas o reducidas por procedimiento de extinción. Estos resultados coinciden con los encontrados en estudios previos sobre extinción a la tolerancia al etanol (Betancourt, 2002; Betancourt et al., 2008ab).

Por otro lado, el análisis *intra* del grupo 3, sugiere que si una asociación es adquirida en un contexto y extinguida en otro, al exponer a los sujetos al contexto de adquisición se producirá renovación de la tolerancia ($PRTC = TC$) y la abstinencia ($PRAB > LB1$) al etanol. Estos resultados son consistentes con la idea original de Pavlov (1927) y de algunos de sus seguidores como Konorski (1948), quienes consideran que la extinción es una forma de inhibición, que no elimina el aprendizaje original. También se ajusta a la teoría de Bouton (2000, 2010) quien sugiere que la extinción no es un desaprendizaje sino un nuevo aprendizaje específico al contexto donde fue adquirido. En la prueba de tolerancia y abstinencia, se encontró que una sola exposición a la droga o a las operaciones de inyección (EC) en los animales del grupo 3, fue suficiente para reactivar la adicción previamente extinguida sin la necesidad de sesiones adicionales de condicionamiento, tal como lo han señalado Gass & Chandler (2013). Estas evidencias sugieren que el objetivo del tratamiento de la adicción debe ser siempre la abstinencia, dado que el contacto del individuo adicto con la droga o estímulos asociados producirán la inmediata recaída; y son inconsistentes con la propuesta terapéutica del “consumo controlado” de las personas adictas (Pedrero-Pérez et al., 2011).

Una limitación importante de este experimento fue que la renovación se verificó solamente mediante un diseño ABA. Se podría decir que la renovación de la tolerancia y la abstinencia observada en este estudio fue provocada por las claves ambientales presentes en el contexto de adquisición y no necesariamente por el cambio de contexto después de la extinción; es decir, que fue el regreso al contexto original y no el retiro del lugar de extinción *per se*, lo que determinó la renovación, tal como lo predice la teoría de interferencia de Bouton (1993). Entonces, sería interesante evaluar el efecto de renovación de la tolerancia y la abstinencia al etanol en los diseños AAC y ABC. Para ello se plantea una segunda hipótesis:

Si se presentan repetidamente las operaciones de inyección (EC) seguidas de la acción de una droga (EI) en un contexto A y luego se presentan varias veces el EC sin el EI en el mismo contexto A o en un contexto B, entonces la presentación del EC en otro contexto novedoso C, provocará una recuperación de la respuesta compensatoria condicionada que media la tolerancia y la abstinencia a la droga.

Experimento 2

Método

Sujetos

Los sujetos fueron 23 ratones albinos machos de la cepa NMRI, sin experiencia previa, de cuatro semanas de edad y un peso entre los 20 y 30 gramos para el momento de su adquisición. Los animales fueron mantenidos de manera similar, a la ya descrita en el Experimento 1.

Variables e Instrumentos de medida

La descripción de las variables se encuentra en detalle en el Experimento 1. Para este experimento sólo se agregó un tercer contexto C, conformado por una jaula metabólica metálica 18x18x24cm con piso de rejillas metálicas, al cual se le agregaba 8 gotas de vinagre marca Mavesa® antes de colocar al sujeto experimental.

Diseño de Investigación

En esta investigación se utilizó un diseño de laboratorio, factorial mixto o “split-plot” (parcela dividida), aleatorizado de efecto fijo, con una variable *entre* de tres grupos: uno control (G1: extinción) y dos experimentales (G2: AAC y G3: ABC) y una variable *intra*, con cinco medidas repetidas de la variable dependiente (LB, LB2, TC, PRTC y PRTC) similar al Experimento 1 (Tabla 5).

Tabla 5
Esquema del Diseño Experimental

GRUPOS	Nro. de Sujetos	Línea de Base		Adquisición	Extinción	Prueba		
		LB1	LB2	20 Sesiones	TC	6 Sesiones	PR-TC	PR-AB
(G1)AAA Extinción	7	A	A	A1.....A20	A21	A1....A6	A	A
(G2)AAC Renovación	8	A	A	A1.....A20	A21	A1....A6	C	C
(G3)ABC Renovación	8	A	A	A1.....A20	A21	B1....B6	C	C

Nota: A, B, C: Contextos.

Procedimiento

La fase de adaptación y selección de los 23 ratones, de 30 adquiridos inicialmente, así como el entrenamiento en la barra rotatoria, fueron iguales a las del Experimento 1, con la salvedad de que la fase de renovación de la tolerancia y abstinencia sucedió en el contexto A (G1) y contexto C (G2 y G3).

Se siguieron las mismas consideraciones éticas que el experimento 1.

Resultados

Como se puede observar en la Tabla 6, se acepta la hipótesis nula para la variable *entre* y se rechaza la hipótesis nula para la variable *intra* y la interacción entre estas dos fuentes de varianza. Los valores de eta-cuadrado parciales sugieren que: (a) el 59% de la varianza de la tolerancia y abstinencia es explicada por el condicionamiento clásico y (b) el 19% de la renovación de la tolerancia y abstinencia podría ser atribuida a la interacción entre el cambio de contexto con las fases de extinción y las pruebas de tolerancia y abstinencia.

Tabla 6
Análisis de Varianza Split-Plot, Grupos x Medidas.

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media Cuadrática	F	p	Eta parcial
Grupos	30575.660	2	15287.830	2.298	0.126	-----
Medidas	539485.894	4	134871.473	29.298	0.000	0.594
Grupo x Med	85580.040	8	10697.505	2.324	0.027	0.189

Para un análisis más detallado, se examinaron de modo individual los grupos para explorar entre cuáles condiciones experimentales se dieron diferencias significativas. Los resultados se presentan en la tabla 7 y gráfico 2.

Tabla 7

Análisis del efecto atáxico del etanol en las diferentes medidas intragrupo.

Grupos	F /p	LSD	P
Grupo 1	F= 10.911; p= 0.000 LB1>LB2< TC> PRTC < PRAB	TC - PRTC	0.047
		PRTC - LB2	0.772
		PRAB - LB1	0.179
Grupo 2	F=9.707; p=0.000 LB1>LB2<TC=PRTC<PRAB	TC - PRTC	>0,05
		PRAB - LB1	0.526
Grupo 3	F= 13,591; p=0.000 LB1<LB2<TC=PRTC<PRAB	TC - PRTC	0.391
		PRTC - LB2	0.006
		PRAB - LB1	0.032

Una vez hecho el contraste a modo longitudinal para cada grupo por separado, corresponde el análisis en sentido transversal (entregupos) para cada una de las condiciones experimentales. Los resultados se presentan en la tabla 8.

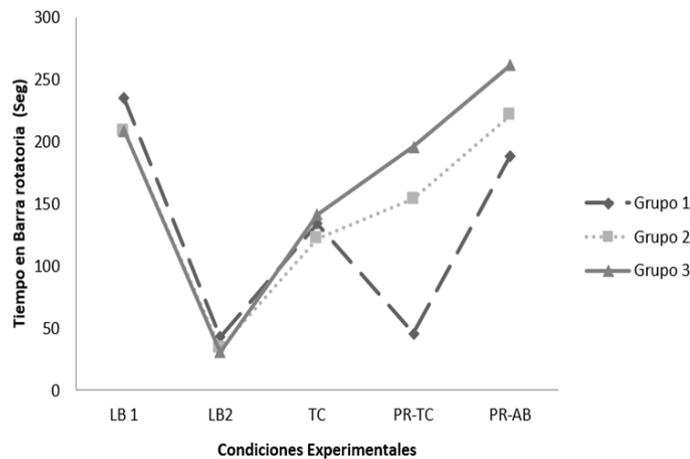


Gráfico 2. Media aritmética de la variable dependiente, grupo x medida.

Tabla 8

Análisis del efecto atáxico del etanol en las diferentes medidas entregrupos.

Medidas	F/ p	LSD	D
LB1	F=0.583; p=0.568	---	
LB2	F=0.075; p=0.928	---	
TC	F=0.177; p=0.839	---	
PRTC	F= 9.523; p= 0.001	G1<G2=G3	G2 (AAC) =2.20 G3 (ABC)=1.98
PRAB	F= 0.132, F _{.05;1/7} = 5.59(*)	G3>G1=G2	G3 (ABC) =1.13 G2 (AAC) =0.44

Nota: aunque se acepta la hipótesis nula, la prueba LSD que es un procedimiento estadístico menos conservador, sugiere diferencia significativa entre los grupos 3 y 1 (G3>G1=G2), esto merece ser reportado y discutido a sabiendas de que esta prueba de contraste múltiple no se debería aplicar cuando se acepta la hipótesis nula en el ANOVA.

Discusión

El análisis *intra* de los grupos 2 (AAC) y 3 (ABC) sugieren que la extinción puede ser modulada por las señales contextuales y sustentan empíricamente la idea en cuanto a que el proceso adictivo establecido durante el condicionamiento no se destruye cuando el sujeto es sometido a desintoxicación y extinción (Gass & Chandler, 2013).

En relación a la prueba de renovación de la tolerancia al etanol, al comparar la ejecución de todos los sujetos en la medida PRTC se encontró una atenuación del efecto atáxico del etanol en los grupos 2 (AAC) y 3 (ABC) en comparación con los sujetos del grupo 1 (AAA), lo que indica que ciertamente se dio el efecto de renovación de la tolerancia al etanol en los grupos 2 y 3. No obstante, la magnitud del efecto fue diferente en ambos grupos siendo más grande en el grupo AAC (d= 2.20) en relación al grupo ABC (d=1.98). Además, el tamaño del efecto del grupo AAC fue superior a la del grupo ABA del Experimento 1 (d=0,91).

Los resultados anteriores son contradictorios a los obtenidos en otras investigaciones sobre condicionamiento, donde se espera mayor renovación en los diseños ABA y ABC en comparación con la versión AAC. Cabe destacar que esta prueba de renovación es distinta a las que se utilizan en otros procedimientos de condicionamiento donde sólo se presenta el EC.

En las investigaciones sobre tolerancia condicionada, no sólo se presenta el EC sino también se reexpone el EI, es decir, los efectos farmacológicos de la droga. La presentación del EI después de una fase de extinción también favorece el restablecimiento o reinstauración de la respuesta condicionada (Bouton et al., 2011; Martin & Weiss, 2013).

En cambio en la prueba de abstinencia, cuando se presentó el EC sólo se encontraron resultados consistentes a los otros procedimientos de condicionamiento, siendo mayor la magnitud del efecto en grupo ABA del Experimento 1 ($d= 1.62$) en relación con los tamaños del efecto de los grupos ABC ($d=1.13$) y AAC ($d=0.44$).

Estos hallazgos apoyan empíricamente el modelo de recuperación de la información de Bouton (1993), que predice la renovación de la RC en los diseños ABA, ABC y AAC, ya que en todos ellos las pruebas se conducen en un contexto diferente al empleado en la extinción. Aunque el modelo de recuperación de la información prevé que la magnitud de la renovación contextual sea similar en los tres diseños, los resultados obtenidos en esta investigación al igual que en otros estudios sugieren diferencias en la magnitud de la renovación.

Conclusiones

En los Experimentos 1 y 2 se comprobó en ratones que las operaciones de inoculación apareadas con la droga adquieren la capacidad de evocar respuestas compensatorias a los efectos atáxicos del etanol, mejorando significativamente la coordinación motora de los animales en la barra rotatoria. Estos hallazgos proveen información relevante para la comprensión de la conducta adictiva. La administración repetida del etanol produce una asociación entre las operaciones de inoculación y la acción de la droga. La manifestación de este aprendizaje es el desarrollo de respuestas compensatorias que disminuyen progresivamente los efectos de la sustancia química, observándose entonces la tolerancia. Mientras que la presentación de las operaciones de inyección sin la droga ejercerán sus efectos compensatorios condicionados sin tener que contrarrestar la acción del fármaco, estas respuestas compensatorias son un componente principal del síndrome de abstinencia y puede funcionar como un aspecto importante del deseo (craving) y los impulsos irrefrenables por consumir la droga (García et al., 2009), provocando la recaída (López, 2011; Martin & Weiss, 2013).

Por otra parte, no hay investigación que no deje preguntas sin contestar, en este sentido las evidencias del presente estudio no se ajustan del todo a la teoría de Bouton (1993), contradiciendo una de sus predicciones, en cuanto a que la magnitud de la renovación es similar en los tres diseños. Sin embargo, se encontraron diferencias en la magnitud de la renovación en los tres grupos experimentales: ABA, ABC y AAC tanto en la prueba de tolerancia como en la de abstinencia. En esta última prueba, cuando se presentó el EC sólo, se encontró que el tamaño del efecto en el grupo AAB fue menor en relación a los grupos ABC y ABA. Resultados similares han sido reportados previamente en otros procedimientos de condicionamiento (Crombag & Shaham, 2002; Laborda et al., 2011b).

Considerando que los estudios experimentales de condicionamiento con animales han probado ser valiosos para derivar técnicas conductuales (Gawronski & Cesario, 2013) como la terapia de exposición (Bouton et al., 2011; López, 2011; Laborda et al., 2011a; Siegel & Ramos, 2002), una de las principales recomendaciones al campo aplicado que se puede derivar de los resultados de este trabajo, es que la terapia de exposición a las claves y cualquier procedimiento que involucre un proceso de extinción, deberían ser llevadas a cabo en un contexto lo más similar posible al lugar donde se adquirió la adicción. Si esto se realiza así en la práctica clínica, las exposiciones serán más efectivas en reducir las respuestas compensatorias condicionadas y la posibilidad de recaída.

Para finalizar, se sugiere que las futuras investigaciones en el área se orienten a la búsqueda de procedimientos que permitan eliminar o disminuir la reaparición de las respuestas condicionadas una vez llevada a cabo la extinción. Estos podrían ser importante para el diseño de estrategias terapéuticas efectivas en trastornos clínicos, tales como: la adicción, la ansiedad y los desórdenes alimenticios, entre otros.

Hasta la fecha se han realizado diferentes intentos para prevenir estas reapariciones de la respuesta condicionada pero ninguno de ellos ha resultado como definitivo. Dentro de estos intentos se puede mencionar la extinción en múltiples contextos, la extinción masiva, la presencia de claves asociadas a la extinción, el incremento del lapso de tiempo entre ensayos de extinción, entre otros (Betancourt et al., 2008; Cordero, López & Bonfante, 2014; López & Mustaca, 2010; Laborda et al., 2011a).

Referencias

- Betancourt, R. (2002). *Condicionamiento clásico y drogas*. Trabajo de grado para optar al título de Doctor en Psicología, Universidad de Chile, Santiago.
- Betancourt, R., Díaz, C. & Quezada, V. (2008a). Claves interoceptivas y exteroceptivas en la tolerancia al efecto atáxico del etanol en ratas. *Psicothema*, 20(4), 807-811.
- Betancourt, R., Corada, L., Dominichetti, J., Rojas, M., Martínez, G. & Miguez, G. (2008b). Efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de la tolerancia asociativa al etanol. *Psicothema*, 20(2), 285-289.
- Bouton, M. E. (1993). Context, time and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, 114(1), 80-99.
- Bouton, M. (2000). A learning theory perspective on lapse, relapse, and the maintenance of behaviour change. *Health Psychology*, 19(1), 57-63.
- Bouton, M. (2010). The multiple forms of “context” in associative learning theory. En B. Mesquita, L. Felman, L. & E. R. Smith (Eds.). *The mind in context* (pp. 233-254). New York: The Guilford Press.
- Bouton, M., Winterbauer, N. & Vurbic, D. (2011). Context and extinction: Mechanisms of relapse in drug self-administration. En M. Haselgrove & L. Huganir, (Eds.). *Clinical applications of learning theory* (pp. 103-133). East Sussex, UK: Psychology.
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. New York: Academic Press.
- Cordero, J., López, V. & Bonfante, R. (2014). Efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de las respuestas compensatorias condicionadas al etanol. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 17(4), 1622 – 1647.
- Crombag, H. & Shaham, Y. (2002). Renewal of drug seeking by contextual cues after prolonged extinction in rats. *Behavioural Neuroscience*, 116(1), 169-173.
- Drugan, R., Coyle, T., Healy, D. & Chen, S. (1996). Stress controllability influences the ataxic properties of both ethanol and midazolam in the rat, *Behavioral Neuroscience*, 110(2), 360-367.
- García, T., Barrientos, N., Ruiz, R. & Miranda, F. (2009). Influencia del aprendizaje pavloviano en la tolerancia y adicción a las drogas, *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 12(4), 121-136.

- Gass, J. & Chandler, L. (2013). The plasticity of extinction: Contribution of the prefrontal cortex in treating addiction through inhibitory learning. *Frontiers in Psychiatry*, 46 (4), 1-6.
- Gawronski, B. & Cesario, J. (2013). Of mice and men. What animal research can tell us about context effects on automatic responses in humans. *Personality and Social Psychology Review*, 17(2), 187-215.
- Kames, H., Phillips, I., Holstein, S. & Crabbe, J. (2005). Characterization of the parallel rod floor apparatus to test motor incoordination in mice. *Genes, Brain and Behavior*, 4, 253-266.
- Klauss, J., Anders, Q., Felipe, L., Nitsche, M. & Nakamura, E. (2018). Multiple sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) reduced craving and relapses for alcohol use: a randomized placebo-controlled trial in alcohol use disorder. *Frontiers in Pharmacology*, 3(9), 716. Doi: 10.3389/fphar.2018.00716.
- Konorski, J. (1948). *Conditioned reflexes and neuron organization*. Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Laborda, M., McConnell, B. & Miller, R. (2011a). Behavioral techniques to reduce relapse after exposure: Applications of studies of experimental extinction. En T. R. Schachtman & S. Reilly (Eds.), *Associative learning and conditioning theory: Human and non-human applications* (pp. 79-103). New York, NY: Oxford University Press.
- Laborda, M., Witnauer, J. & Miller, R. (2011b). Contrasting AAC and ABC renewal: The role of context associations. *Learning and Behavior*, 39(1), 46-56. Doi: 10.3758/s13420-010-0007-1.
- Larson, S. & Siegel, S. (1998). Learning and tolerance to the ataxic effect of ethanol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 61(1), 131-142.
- López, M. & Mustaca, A. (2010). Efecto de renovación en el condicionamiento y sus implicancias clínicas. *Suma Psicológica*, 17(1), 7-21.
- López, V. (2011). Adicción a las drogas, factores, prevención y salud. En Y. Cañoto, G. Peña & G. Yaber (Eds). *Tópicos en psicología de la salud* (pp.83-122), Caracas: UCAB.
- Martin, R. & Weiss, F. (2013). Modeling relapse in animals. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 13, 403-432. Doi: 10.1007/7854_2012_202.
- Miller, L. G., Greenblatt, D.J., Paul, S.M. & Shader, R.I. (1987). Benzodiazepine receptor occupancy in vivo: Correlation with brain concentrations and pharmacodynamic actions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 240(2), 516-522.

- Pavlov, I.P. (1927). *Los reflejos condicionados*. Madrid: Morata.
- Pedrero, E., Rojo, G., Ruiz, J.M., Llanero, M., García, G. & Puerta, C. (2011). Recuperación de la adicción: Perspectiva neurológica y neuropsicológica. En E. Pedrero, J. M. Ruiz, A. Verdejo, M. Llanero & E. Ambrosio (Eds.). *Neurociencia y Adicción* (pp. 395-416). Madrid, España: Sociedad Española de Toxicomanías.
- Peréz, J. & Orellana, G. (2007). Avances en la clínica de las adicciones: El rol del aprendizaje y la dopamina. *Revista Médica de Chile*, 135(3), 384-391.
- Peña, G. (1990). Efecto de la inhibición latente sobre la adquisición del efecto placebo en ratas.
- Peña, G. (1996). *El efecto placebo inverso: una verificación experimental en ratas*. Trabajo de grado para optar al título de Doctor en Psicología, Universidad de Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
- San Martín, C., Diaz, F., Cañete, A., Laborda, M. & Miguez, G. (2018). Readquisición de la tolerancia asociativa al etanol: el efecto de la extinción masiva. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 36(2), 419-429.
- Siegel, S. (1975). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 89(5), 498-506.
- Siegel, S., & Larson, S. (1996). Disruption of tolerance to the ataxic effect of ethanol by an extraneous stimulus. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 55(1), 125-130.
- Siegel, S. & Ramos, B.M. (2002). Applying laboratory research. Drug anticipation and the treatment of drug addiction. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10(3), 162-183.
- Siegel, S. (2008). Learning and the wisdom of the body. *Learning & Behavior*, 36(3), 242-253.
- Stankeviciute, N., Scofield, M., Kalivas, P. & Gipson, C. (2013). Rapid, transient potentiation of dendritic spines in context-induced relapse to cocaine seeking. *Addiction Biology*, 18(5), 1-3.
- Thiele, T., Roitman, M. & Bernstein, I. (1998). Learned tolerance to ethanol-induced c-fos expression in rats. *Behavioral Neuroscience*, 112(1), 193-198.
- Zapata, J., García, J., Arroyave, C., Calderón, J., Gómez, J. & Buitrago, D. (2018). Validación de la sexta edición del Índice de Gravedad de la Adicción (ISA6) en población clínica de Colombia. *Biomédica*, 39(2). 1-45.