



Universidad Nacional Autónoma de México

Vol. 17 No. 4

Diciembre de 2014

EFECTO DE LA EXTINCIÓN EN MÚLTIPLES CONTEXTOS SOBRE LA RENOVACIÓN DE LAS RESPUESTAS COMPENSATORIAS CONDICIONADAS AL ETANOL

Jessica M. Cordero Rodríguez¹, Víctor M. López Guerra² y Rafael A. Bonfante
Cabarca³

Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado
Barquisimeto, Venezuela

RESUMEN

Considerando que la adicción a las drogas puede ser explicada como resultado del aprendizaje pavloviano, se tiene que el contexto donde se administra la sustancia está implicado en el desarrollo de respuestas compensatorias condicionadas, las cuales causan tolerancia y síntomas de abstinencia, que contribuyen con el mantenimiento de la adicción y con la aparición de las recaídas. Se ha verificado que si una respuesta condicionada es adquirida en un contexto y extinguida en otro diferente, al exponer a los sujetos al contexto de adquisición se producirá una renovación de la respuesta condicionada extinguida. El objetivo de esta investigación fue determinar el efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de las respuestas compensatorias condicionadas al etanol, en ratones. Se aporta evidencia de la aparición de respuestas compensatorias condicionadas y tolerancia a los efectos del etanol, de la renovación de la

¹Licenciada en Psicología. Egresada del Programa de Licenciatura en Psicología, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Correo electrónico: jessica.cordero.r@gmail.com

²Doctor en Psicología. Director del Programa de Licenciatura en Psicología de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Correo electrónico: vlopezguerra@yahoo.com.ve

³Doctor en Biofísica. Coordinador de la Unidad de Investigaciones Bioquímicas de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Correo electrónico: rcabarca@ucla.edu.ve

tolerancia condicionada y de atenuación de ésta mediante la extinción en múltiples contextos.

Palabras clave: adicción; condicionamiento clásico; efecto de renovación; múltiples contextos; extinción; drogas

EFFECTS OF THE EXTINCTION IN MULTIPLE CONTEXTS ON THE RENEWAL OF CONDITIONED COMPENSATORY RESPONSES TO ETHANOL

ABSTRACT

Considering that drug addiction can be explained as a result of pavlovian learning, it is regarded that the context of drug administration is involved in the elicitation of conditioned compensatory responses which causes tolerance and withdrawal symptoms, contributing to the maintenance of addiction and the appearance of relapses. Findings indicate that if a conditioned response is acquired in one context and extinguished in a different one, when the subjects are exposed to the acquisition context, renewal of conditioned responses will occur. The aim of this study was to determine the effects of extinction in multiple contexts on the renewal of conditioned compensatory responses to ethanol, in mice. It was found evidence of the appearance of conditioned compensatory responses and conditioned tolerance, the renewal of tolerance and attenuation of renewal by extinction in multiple contexts.

Keywords: addiction; pavlovian conditioning; renewal; multiple contexts; extinction; drugs

La adicción a las drogas se ha convertido uno de los principales problemas sociales y de salud públicos en todo el mundo, por lo cual cuantiosos recursos humanos y económicos son invertidos para controlarla. A pesar de esto, en la actualidad, el índice de recaída de las personas que son tratadas es del 70% en Venezuela (López, 2011) y otros países (Hunt, Barnett y Branch, 1971; Grau-López et al., 2012). Realidad que lleva a la necesidad de reconsiderar los métodos de tratamiento actuales.

Uno de los modelos explicativos de la dependencia a sustancias que ha realizado avances importantes en la comprensión de la misma, es el modelo de condicionamiento clásico de Siegel (1975, 2008). Según este punto de vista, la adicción es un aprendizaje que resulta de la interacción del individuo con el ambiente y la droga (López, 2011). Este modelo ha sido aplicado para estudiar la

tolerancia y el síndrome de abstinencia, que se consideran centrales en el mantenimiento en el tiempo de la adicción y que son consecuencia, en parte, de respuestas condicionadas.

Siegel (2005, 2008) explica que el efecto de la sustancia en el organismo es un estímulo incondicionado (EI), que produce una respuesta compensatoria del sistema nervioso, opuesta al efecto de la sustancia, para contrarrestar la acción de la droga y restablecer la homeostasis, esta es una respuesta incondicionada (RI). Como el consumo se lleva a cabo repetidamente en determinado contexto, hay claves ambientales que son asociadas al efecto del fármaco, y adquieren la propiedad de predecir su ingestión y su efecto, estas señales se convierten en estímulos condicionados (EC). Así, cuando dicho EC aparece, el organismo empieza a emitir respuestas compensatorias anticipadas al efecto de la droga, éstas son las respuestas compensatorias condicionadas (RCc).

Progresivamente, ante el consumo recurrente, la RI disminuirá por la acción anticipada de las RCc que la atenúan. Como consecuencia, hará falta una dosis cada vez mayor de la sustancia para producir el efecto inicial, fenómeno conocido como tolerancia condicionada. Asimismo, cuando un sujeto tolerante a determinada sustancia, detiene el consumo, el EC evocará las RCc, ocasionando el síndrome de abstinencia, en ausencia del efecto de la droga. Teniendo en cuenta las propiedades hedónicas de las sustancias, las RCc generan síntomas sumamente desagradables, que pueden ser suficientes para llevar al sujeto a la recaída, para suprimir los síntomas de abstinencia (Pérez y Orellana, 2007).

Este modelo ha sido probado experimentalmente en varias ocasiones, demostrando que distintos fenómenos de condicionamiento clásico afectan la tolerancia condicionada (MacRae, Scoles y Siegel, 1987; Kim, Siegel y Patenall, 1999; Siegel, Baptista, Kim, McDonald y Weise-Kelly, 2000; Ramos, Siegel y Bueno, 2002). Entre estos fenómenos, la extinción resulta de especial importancia en el ámbito terapéutico, si se considera que la drogodependencia es mantenida por las RCc. Una RC puede ser extinguida mediante la presentación repetida del EC en ausencia del EI. Existe evidencia de que la tolerancia condicionada se ve afectada por procedimientos de extinción (Brooks, Karamanlian y Foster, 2001;

Brooks, 2005; Betancourt, 2002; Betancourt et al., 2008; Betancourt, Inostroza y Laborda, 2008; MacKillop y Lisman, 2008). De hecho, la terapia de exposición a claves consiste en que el sujeto se enfrenta repetidamente al EC, sin presentar el EI, para que pierda el poder de evocar la RC. Este tipo de terapia ha resultado efectiva en el tratamiento de las fobias específicas, que también se consideran resultado de condicionamiento clásico de respuestas de miedo. Sin embargo, los pacientes tienden a recaer (Laborda, McConnell y Miller, 2011).

En cuanto a la terapia de exposición a claves para adicciones, Conklin y Tiffany (2002) indican que generalmente las personas adictas son expuestas a claves relevantes para cada individuo, en vivo o en imaginación, en ausencia del consumo del fármaco. Así, son empleados diversos recursos, como fotos relativas al consumo, videos de escenas de consumo o compra de drogas, grabaciones de audio con conversaciones o descripciones de la experiencia del uso de sustancias, y la imaginación de situaciones pasadas de consumo, así como narraciones de episodios del propio paciente, describiendo el lugar, entre otras. a pesar de que esta terapia comprende que las claves ambientales juegan un papel importante en el mantenimiento de las adicciones, dicha comprensión no contempla la complejidad de la situación ambiental en la cual se originó la tolerancia condicionada, y por lo tanto, puede ser que aunque la extinción sea efectiva en la terapia, existan claves contextuales relevantes a las que los sujetos se enfrentan cuando vuelven al contexto original de condicionamiento, ausentes en el contexto terapéutico de extinción y que por lo tanto no han perdido sus propiedades condicionadas (son capaces de evocar RCc). Esto puede conllevar a la recaída, como evidencian los estudios revisados por Conklin y Tiffany (2002).

En relación a ello, Bouton, Winterbauer y Vurbic (2013) señalan que la extinción no puede seguir siendo vista como la eliminación del aprendizaje inicial, al contrario, ésta constituye en sí misma un nuevo aprendizaje, que no elimina el anterior, sino que se suma a éste. Una muestra de ello, es el efecto de renovación, que consiste en la recuperación de la RC extinguida cuando se cambia el contexto después de la extinción (Bouton y Ricker, 1994; Chaudhri, Sahuque y Janak,

2008; Thomas, Vurbic y Novak, 2009; Bandarian y Neumann, 2011; Bernal-Gamboa et al., 2012).

La renovación ha sido observada frecuentemente cuando los sujetos regresan al contexto A de adquisición después de realizar la extinción en un contexto B diferente (llamada renovación ABA), pero también se evidencia ante el simple cambio de contexto después de la extinción, como en la renovación AAB y la renovación ABC, que sugieren, según Bouton (2004), que la extinción es más específica del contexto que el condicionamiento simple. Esto es, que aunque la extinción se lleve a cabo en el mismo contexto de condicionamiento, la RC puede recuperarse cuando el sujeto sea expuesto a un contexto diferente. Esto significa que el aprendizaje del condicionamiento adquirido en un contexto, puede aparecer también en otro u otros contextos; mientras que el aprendizaje de la extinción es mucho más específico de las claves contextuales.

A partir de esta teoría, es posible explicar la recaída en drogodependencias como consecuencia del efecto de renovación de las RCc, que inducen la tolerancia y síntomas de abstinencia a las sustancias. La renovación ABA, sirve para ilustrar la recaída de personas, luego del tratamiento en un ambiente distinto al que frecuenta para consumir la droga, por ejemplo, una clínica o centro de rehabilitación. Además, cabe considerar que el condicionamiento que da lugar a la adicción puede ser generalizable a otros contextos, como han demostrado los estudios mencionados.

Una posible explicación a este fenómeno estaría en las características de las claves contextuales que son condicionadas, o más bien, su complejidad: la combinación de estímulos interoceptivos y exteroceptivos (Siegel, 2005), lo cual dificulta que durante la extinción estén presentes todas las señales que evocan las RCc. Además, esas señales no pierden su capacidad de evocar las RCc mediante la extinción, sino que allí, adquieren nuevas propiedades. Como explica Bouton (2004), por medio de la extinción (presentación repetida del EC sin la aparición del EI), no se elimina la asociación entre el EC y el EI, sino que ésta se mantiene, y a ella se le suma una nueva asociación entre el EC y las claves presentes en la extinción. Entonces, el EC tendrá dos significados, pues está asociado a dos tipos

de evento. Así pues, el contexto tiene una función moduladora en la selección del significado que se le ha de atribuir al EC. Esta cualidad hace que el contexto tenga relevancia para el desarrollo de tratamientos de la drogodependencia, al ser un factor activo en el aprendizaje asociativo y a la vez prestarse para la manipulación experimental.

Así pues, es válido concluir que con el fin de encontrar un tratamiento más efectivo para la drogodependencia, la variable *contexto* debe ser el punto de enfoque; ya que las RCc opuestas al efecto de la droga, constituyen una motivación a consumir la sustancia para aliviar los síntomas de abstinencia. En relación con esto, investigadores del área han estudiado diversas formas de utilizar el contexto para influir sobre el efecto de renovación. Entre las que utilizan tolerancia a sustancias, destaca el uso de claves de la extinción para prevenir la recaída (Laborda et al., 2011).

Recientemente, ha sido propuesto un modelo para realizar la extinción que implica contextos definidos de forma más compleja así como el uso múltiples contextos. De acuerdo con las conclusiones de estos estudios llevar a cabo la extinción en varios contextos puede resultar en una atenuación del efecto de renovación, bajo el principio de que los contextos se constituyen por muchas claves diferentes y conduciendo la extinción en múltiples contextos se puede asociar a un amplio rango de claves con el aprendizaje de la extinción (Gunther, Denniston y Miller, 1998; Bouton, 2004; Bouton et al., 2013). Así, se incrementa la posibilidad de que las claves de contextuales en nuevos contextos, capaces de desencadenar la renovación, tengan características de los contextos de extinción. Previniéndose así la recaída, y haciendo que el aprendizaje de la extinción sea más generalizable, como el del condicionamiento previo.

Esta hipótesis ha sido puesta a prueba por algunos investigadores, en la extinción de miedo condicionado, mostrando resultados diferentes. Gunther et al. (1998) utilizaron ratas para probar un diseño ABCDE, de adquisición en un contexto A, extinción en múltiples contextos BCD y prueba de renovación en contexto E, con un método de supresión condicionada, encontrando que, a diferencia de un grupo que recibió extinción en un solo contexto (ABC), los que se

sometieron a extinción en múltiples contextos mostraron conductas que indican la extinción del miedo condicionado; es decir, no hubo renovación en este grupo. Bouton, García-Gutiérrez, Zilski y Moody (2006) hicieron un experimento similar, también empleando ratas y supresión condicionada, encontrando que no hubo diferencias entre un grupo que se sometió a extinción en un contexto (ABC) y el que lo hizo en múltiples contextos (ABDCE), pues ambos grupos presentaron respuestas condicionadas de miedo en la prueba de renovación, luego de la extinción. Además de éste experimento, Bouton et al. (2006) hicieron otro para comparar un grupo que realiza la prueba de renovación de la RC en el contexto de adquisición, luego de extinción en un contexto diferente al de adquisición (ABA), con un grupo que realiza extinción en múltiples contextos y es probado igualmente en el contexto de adquisición (ABCD); hallando que no hubo diferencias entre los grupos y que ambos mostraron renovación del miedo condicionado.

Luego, Neumann, Lipp y Cory (2007) emplean personas, bajo un modelo de condicionamiento clásico de respuestas de miedo a un choque eléctrico en la mano, y comparan tres grupos, uno control (AAA), uno con extinción en un contexto diferente (ABA) y otro de extinción en múltiples contextos (ABCD); los autores no encontraron diferencias entre los grupos ABA y ABCD, ambos mostraron renovación de la RC, a diferencia del grupo control (AAA). Por otro lado, Vansteenwegen et al. (2007) simulaban la terapia de exposición en un experimento con humanos, extinguiendo el miedo a las arañas en dos grupos, uno de extinción en un solo contexto diferente al de adquisición (ABC) y otro de extinción múltiple (ABCDE), lo cual mostró que el grupo de extinción en múltiples contextos evidenció menos renovación del miedo que el grupo de extinción en un solo contexto. Similar a este estudio, Shiban (2013) probó que la extinción en múltiples contextos (ABDCEF) fue efectiva en la reducción de la fobia a las arañas en comparación con la extinción en un sólo contexto (ABC), empleando realidad virtual para hacer sesiones de exposición.

Asimismo, se ha estudiado la extinción en múltiples contextos de RCc de tolerancia a los efectos del etanol, en humanos y ratas, hallando también resultados discrepantes; entre éstos se encuentra el estudio realizado por

MacKillop y Lisman (2008), que usaron sujetos humanos en un experimento de exposición a claves, realizando la prueba de renovación de tolerancia condicionada en un contexto nuevo, obteniendo resultados inesperados: aquellos que recibieron extinción simple, en un contexto (ABC) no mostraron evidencias de renovación de la RC y tampoco lo hizo el grupo de extinción en múltiples contextos (ABCDE). En cambio, Chaudhri et al. (2008), que utilizaron ratas y un modelo operante en el que el etanol era reforzante, las ratas pertenecientes al grupo de extinción simple, de diseño ABA, mostraron renovación de la respuesta previamente extinta, mientras el grupo de extinción en múltiples contextos, de diseño ABCDA, no mostraron renovación.

Por su parte, Betancourt et al. (2008), que utilizaron ratas bajo un modelo de condicionamiento pavloviano, compararon dos grupos, resultando que aquel que hubo recibido extinción en un solo contexto (ABA) y el que tuvo extinción en múltiples contextos (ABCDA), no mostraron diferencias en la prueba, ambos evidenciaron renovación de la tolerancia condicionada. Sin embargo, este fue el primer estudio en emplear sujetos infrahumanos bajo el paradigma de condicionamiento clásico de la tolerancia al etanol.

Considerando las discrepancias en los resultados anteriores, el objetivo principal de esta investigación experimental fue determinar el efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de las respuestas compensatorias condicionadas a los efectos atáxicos del etanol, en ratones.

MÉTODO

Sujetos Experimentales.

Los sujetos fueron 36 ratones machos de la cepa MNRI de 4 semanas de nacidos (pubertad), provenientes de una cepa consanguínea criada en el Bioterio Central de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA), en Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela. Tuvieron alimento (ratarina) y agua *ad-libitum*. Todos los sujetos se encontraron en la misma situación, a temperatura ambiental y un ciclo de luz oscuridad de 12 horas diurnas y 12 horas nocturnas,

sometidos al mismo régimen. El experimento fue conducido durante las horas diurnas.

Materiales.

Se empleó una barra rotatoria Rota-Rod UGO 47600 (UGO Basile Biological Research Apparatus, Inc.), que posee una barra horizontal cilíndrica de 2,5 cm de diámetro, que gira sobre su eje, aumentando las revoluciones por minuto progresivamente. La barra está dividida en cuatro compartimientos, separados por discos de 25 cm de diámetro. Debajo de la barra, en cada compartimiento, se encuentra una superficie unida al interruptor, cuya función es detener un reloj digital incorporado, mostrando el tiempo en segundos que dura el ratón de cada compartimiento. Este interruptor es activado por el peso del ratón, al caer de la barra.

Estímulos y Variables.

El EI fue el efecto atáxico de una inyección intraperitoneal de 2,75 g de etanol por Kg de peso de los sujetos. La abstinencia y tolerancia fueron medidas de acuerdo a la ataxia provocada por el etanol. Esta ataxia fue registrada por el tiempo de duración sobre la barra rotatoria, en segundos (variable dependiente), desde el momento en que el ratón fue posado sobre la misma, hasta el momento en que cayó y detuvo el reloj incorporado al aparato. Para obtener las medidas se sometió a cada ratón a una sesión sobre la barra rotatoria. Cuando el ratón tuvo un tiempo máximo de duración de 300 segundos en un ensayo, se tomó este registro y se finalizó la sesión; pero si no es así, el ratón fue posado en la barra inmediatamente para un segundo ensayo. Cuando la suma entre el primer y segundo ensayo es inferior a 300 segundos, se realizó un último ensayo y se promediaron los valores.

El EC fueron los procedimientos de inoculación intraperitoneal de la solución correspondiente. Los contextos empleados durante la extinción fueron la variable independiente. El primero, contexto A, fue una caja de acrílico de 30x30x30 cm, con superficie lisa sobre la que se aplicaron 8 gotas de esencia de vainilla; el contexto B fue una caja de acrílico con superficie higiénica de concha de arroz, a la que se administraron 8 gotas de esencia de anís; el contexto C fue una caja de

madera de 48x48x40 cm, con paredes de color negro y superficie de arena, a la que se agregaron 8 gotas de esencia de limón; y el contexto D, fue un envase plástico circular de 30 cm de diámetro y 26 cm de altura, con lecho higiénico de fibras de mazorca, al que se le pusieron 8 gotas de esencia de fresa, colocado dentro de una cava hermética blanca con hielo granizado, registrando una temperatura entre 3°C y 8°C.

Las personas que realizaron el trabajo de laboratorio, no usaron fragancias en su aseo personal, para evitar el ensombrecimiento de estímulos. Utilizaron siempre batas blancas y guantes de nitrilo

Diseño. Se ha empleado un diseño experimental factorial mixto: intra sujetos y entre grupos, de tres grupos, ilustrado en la Tabla 1. El primer grupo (G1) se sometió a la adquisición de RC, a la extinción y la prueba de tolerancia, siempre en el mismo contexto (diseño AAA). El segundo grupo es el grupo de extinción en un contexto distinto al de adquisición (G2), que tuvo la adquisición en un contexto, la extinción en un contexto distinto y la prueba en el contexto de adquisición (diseño ABA). El tercer grupo es el grupo de extinción en múltiples contextos (G3), que tuvo la adquisición en un contexto, la extinción en tres contextos diferentes del primero, y la prueba de renovación se realizó en el contexto de adquisición (diseño ABCDA). A continuación se describen los procedimientos realizados.

Tabla 1. *Diseño Experimental.*

	LB1	LB2	Adquisición (21 sesiones)	TC	Extinción (9 sesiones)	PRTC	PABS
G1 (AAA)	Ctx A <i>EC</i>	Ctx A <i>EI</i>	Ctx A <i>EC+EI</i>	Ctx A <i>EC+EI</i>	Ctx A <i>EC</i>	Ctx A <i>EC+EI</i>	Ctx A <i>EC</i>
G2 (ABA)	Ctx A <i>EC</i>	Ctx A <i>EI</i>	Ctx A <i>EC+EI</i>	Ctx A <i>EC+EI</i>	Ctx B <i>EC</i>	Ctx A <i>EC+EI</i>	Ctx A <i>EC</i>
G3 (ABCDA)	Ctx A <i>EC</i>	Ctx A <i>EI</i>	Ctx A <i>EC+EI</i>	Ctx A <i>EC+EI</i>	Ctxs B, C, D <i>EC</i>	Ctx A <i>EC+EI</i>	Ctx A <i>EC</i>

Grupos (G1, G2, G3); Contextos (Ctx A , B, C, D); Estímulo Condicionado (EC); Estímulo Incondicionado (EI)

-*Entrenamiento*. Durante los tres primeros días del experimento, los sujetos fueron colocados en la barra rotatoria, por tres ensayos diarios, con el fin de que se habituaran al aparato y para registrar su desempeño promedio en la barra, antes de comenzar las fases experimentales.

- *Línea base 1 (LB1)*. Es la duración en la barra rotatoria sin los efectos del etanol de los tres grupos; para ello, los sujetos fueron colocados 5 minutos en el contexto A, tras los cuales se inocularon con solución salina, luego se devolvieron al contexto durante 5 minutos más, e inmediatamente se posaron sobre la barra rotatoria para obtener la medida en segundos de su duración.

- *Línea base 2 (LB2)*. Es la medida de la respuesta atáxica de los tres grupos y se realizó al día siguiente; para hacerlo, los sujetos fueron colocados durante 5 minutos en el contexto A, tras los cuales se inocularon con 2,75 g de etanol por Kg y fueron puestos de vuelta en el contexto durante 5 min de nuevo, luego de los cuales se posaron en la barra rotatoria para registrar el tiempo de duración bajo los efectos atáxicos del etanol.

- *Adquisición*. Comenzó el día siguiente, siguiendo el mismo procedimiento que en la LB2, y continuó durante 20 días, realizándose un total de 20 sesiones de condicionamiento, una sesión diaria.

- *Prueba de tolerancia (TC)*. Se realizó el día después de finalizada la fase de adquisición, y consistió en el mismo procedimiento que en la fase anterior y en el mismo contexto A de adquisición, con el fin de medir la variable dependiente.

- *Extinción*. Comenzó el día siguiente a la prueba de tolerancia y constó de 9 sesiones, una diaria, por 9 días. Para el G1, se llevó a cabo en el mismo contexto A de adquisición; para el G2, se realizó en el contexto B, con la misma cantidad de ensayos. Para el G3 se llevó a cabo en los contextos B, C y D, prolongándose también durante 9 días, en los que se hizo 1 ensayo diario, 3 ensayos en cada contexto. Para realizar los ensayos de extinción se procedió a colocar a los sujetos de todos los grupos en su respectivo contexto de extinción durante 5 minutos, tras

los cuales se les inculó solución salina y fueron colocados inmediatamente de nuevo en su contexto durante 5 minutos, luego de los cuales se posaron sobre la barra rotatoria, para medir su duración en la misma.

- *Prueba de renovación de la tolerancia (PRTC)*. Se realizó el día después de terminada la fase de extinción y siguiendo el mismo procedimiento que en la prueba de tolerancia, es decir, el tiempo en la barra rotatoria fue medido luego de que los sujetos pasaran 5 minutos en el contexto A, fueron inyectados con etanol y colocados en el contexto nuevamente 5 minutos.

- *Prueba de abstinencia (PABS)*. Se realizó el día después de la prueba de renovación, siguiendo el mismo procedimiento que en la LB1, administrando solución salina en lugar de etanol, en el contexto A, de adquisición.

RESULTADOS

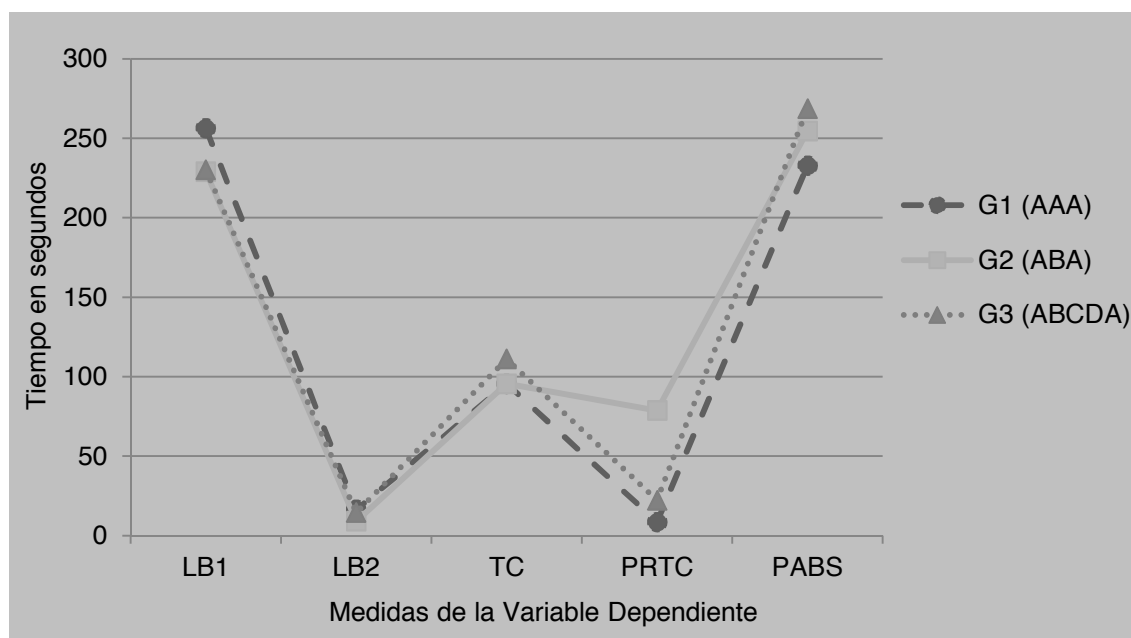


Figura 1. Comportamiento de los grupos en las fases experimentales

En la figura 1. Se puede observar el comportamiento de los grupos a través del experimento. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa *IBM SPSS Statistics 20*, trabajando con un nivel de significancia $\alpha=0,05$. Se emplea un diseño experimental factorial mixto, con dos variables: un factor

intra sujetos y otro *entre grupos*. Esto se hizo a través de un el Análisis de Varianza (ANOVA) Factorial Mixto, para lo cual se comprobó la homogeneidad de las varianzas de los datos. En la tabla 2 se presentan los resultados.

Tabla 2. ANOVA Factorial Mixto (Medidas x Grupos).

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media Cuadrática	F	p	η^2 parcial
Medidas (intra)	1652960,990	4	413240,248	188,947	,000*	,859
Grupos (entre)	3387,267	2	1693,634	,461	,635	—
Med x Grup (interacción)	39833,607	8	4979,201	2,277	,026*	,128

(*) Sigificativo al nivel $\alpha=0,050$

Como se esperaba, se tiene que, en cuanto al factor *intra sujetos*, referido a los procedimientos de condicionamiento clásico y extinción, éstos afectan significativamente la variable dependiente, ya que se asume una diferencia entre las medidas ($p=0,000$). Además, el valor $\eta^2=0,859$, lo cual sugiere que el 86% de la varianza de la variable dependiente es explicada por dichos procedimientos. Como se hipotetizó, en cuanto al factor *entre grupos*, se tiene que los diferentes contextos empleados en el procedimiento de extinción en los tres grupos no afectan significativamente por sí solos la variable dependiente ($p=0,635$). Sin embargo, la interacción de los distintos contextos, con los procedimientos de condicionamiento, sí es una fuente de varianza importante ($p=0,026$) y explica el 13% de la varianza de la variable dependiente ($\eta^2 = 0,128$). Con el objetivo de determinar entre cuales medidas experimentales de la variable dependiente hay diferencias significativas, en cada grupo, y cuáles son las diferencias entre los grupos, se realizó un análisis estadístico de cada factor individualmente.

Comenzando con el análisis *intra*, en todos los grupos aparecen diferencias significativas entre las medias de la LB1, LB2, TC, PRTC y PABS (G1: $F=58,297$, $p=0,000$; G2: $F=53,868$, $p=0,000$; G3: $F=87,710$, $p=0,000$). El contraste *post hoc* de la diferencia menos significativa (DMS) indica que las puntuaciones de la LB1 y

la LB2 difieren significativamente en los tres grupos ($p=0,000$), lo cual es evidencia de los efectos atáxicos del etanol en los ratones. Asimismo, las puntuaciones de la prueba de TC son significativamente mayores que las de la LB2 (G1: $p=0,003$; G2: $p=0,002$; G3: $p=0,000$), demostrándose la aparición de la tolerancia condicionada tras la fase de adquisición en todos los grupos.

Luego, se observa que para el G1, en la PRTC después de la fase de extinción las puntuaciones difieren significativamente de la TC en el G1 ($p=0,001$); asimismo, la PRTC no difiere significativamente de la LB2 ($p=0,400$), y finalmente que no hay diferencias entre la LB1 y la PABS ($p=0,416$), todos estos resultados que indican una extinción de las RCc. En cuanto al G2, se obtuvo que existe una diferencia significativa entre la LB2 y la PRTC ($p=0,004$), y también que no hay diferencias entre la TC y la PRTC ($p=0,151$) lo cual indica que hubo renovación de las RCc luego de la extinción en el contexto B, tal como se esperaba. Por otro lado, aunque la puntuación de la PABS sea mayor que la de la LB1, indicando un aumento de la coordinación motora en relación a la basal, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa que indique síntomas de abstinencia ($p=0,118$). Finalmente, para el G3, se observa que en la TC y la PRTC difieren las medias del grupo ($p=0,000$), además de que no hay diferencias entre la LB2 y la PRTC ($p=0,506$), resultados indicadores de que hubo una atenuación de la renovación, ya que no hay evidencia de las RCc, tras la extinción en los contextos B, C y D. No obstante, se hallaron diferencias entre la LB1 y la PABS ($p=0,041$), lo que significa que ante la retirada del EI en dicha prueba, hubo RCc que se manifiestan en síntomas de abstinencia (ver discusión).

En la tabla 3 se pueden observar los resultados del análisis estadístico *entre grupos*, en el que se comparó a los tres grupos, en cada fase experimental.

Tabla 3. ANOVA (Factor Entre Grupos).

Medidas		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	p
LB1	Inter-grupos	5067,171	2	2533,586	1,079	,352
	Intra-grupos	72761,329	31	2347,140		
	Total	77828,500	33			
LB2	Inter-grupos	285,882	2	142,941	,197	,823
	Intra-grupos	22536,500	31	726,984		
	Total	22822,382	33			
TC	Inter-grupos	2015,168	2	1007,584	,238	,789
	Intra-grupos	131078,714	31	4228,346		
	Total	133093,882	33			
PRTC	Inter-grupos	28354,084	2	14177,042	11,204	< ,010*
	Intra-grupos	39224,857	31	1265,318		
	Total	67578,941	33			
PRAB	Inter-grupos	7498,568	2	3749,284	,973	,389
	Intra-grupos	119427,314	31	3852,494		
	Total	126925,882	33			

(*) Diferencias significativas al nivel $\alpha=0,010$.

Con respecto a la LB1, se encontró que entre los grupos no hay diferencia estadísticamente significativa ($F=1,079$, $p=0,352$), permitiendo asumir que los grupos son equivalentes entre sí en cuanto a rendimiento en la barra rotatoria, antes de comenzar los procedimientos experimentales. De la misma forma ocurre con la medida de la LB2, que indica el efecto inicial del etanol ($F=0,197$, $p=0,352$), lo cual evidencia que la RI de todos los sujetos es equivalente.

Asimismo, en la prueba de la TC no hubo diferencias significativas entre los grupos ($F=0,238$, $p=0,789$). En vista de que hasta este momento del experimento, todos los grupos han recibido los mismos estímulos en el contexto A, este resultado permite asumir que las variaciones posteriores de la variable dependiente, se deben al tratamiento de extinción, en diferentes contextos para cada grupo (VI), y no así a variables individuales de desempeño motor u otras variables extrañas.

Ahora bien, en la PRTC que se realizó luego de los 9 ensayos de extinción, se obtuvo una $F=11,204$. Como para esta medida no se cumplió el supuesto de homogeneidad de las varianzas, como lo recomienda Arnau (1981, citado por Peña, 2009), la F observada se comparó con el valor crítico $F_{.01(1/10)}=10,04$ siendo este menor que la F obtenida, lo cual permite rechazar la H_0 y concluir que se dio una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con una $p<0,01$.

A partir de dicho resultado, se hace preciso realizar la prueba *a posteriori* de la DMS, para determinar cuales grupos son efectivamente diferentes y entre cuales no hay diferencias estadísticas. Como se esperaba, se encontraron diferencias significativas entre los grupos G1 y G2 ($p=0,000$). Como se observa al principio, la media del G1 (AAA) es menor que el del G2 (ABA), demostrándose así que el Efecto de Renovación aparece cuando la extinción se realiza en un contexto diferente al de adquisición de la tolerancia condicionada y no parece cuando la extinción se realiza en el mismo contexto.

Además, la prueba de la DMS también muestra diferencias significativas entre los grupos G2 y G3 ($p=0,001$), siendo la media del G3 (ABCD) menor a la del G2 (ABA), lo cual significa que el Efecto de Renovación es menor en el grupo de extinción en múltiples contextos. Más aún, la prueba no arrojó diferencias significativas entre el G1 y el G3 ($p=0,362$).

Teniendo que en el G2 (ABA) hubo renovación de las RCc luego de la extinción en el análisis *intra*, y no fue así en el G1 (AAA), donde hubo extinción de la misma forma que en el G3 (ABCD), los resultados señalan que las RCc se han atenuado tras la extinción en múltiples contextos, de forma similar a la extinción que se lleva a cabo en el mismo contexto de adquisición de la tolerancia. Resultando de esta comparación en la PRTC que, $G1=G3<G2$.

Ahora bien, para conocer en qué proporción la extinción en múltiples contextos efectuada en el G3 influye sobre la renovación de la tolerancia condicionada, se toma como referencia la media del G2, donde sí hubo renovación, para realizar la prueba *d* de Cohen. En el caso de la media del G3 (ABCD) en referencia a la media del G2 (ABA) en la PRTC, se tiene que $d=1,33$. Esto supone que la magnitud del efecto de la extinción en múltiples contextos

sobre la atenuación de la renovación de las RCc es muy grande. Asimismo, tomando de nuevo como referencia la media del G2, se tiene que la extinción realizada en el mismo contexto de adquisición, en el G1 (AAA), con una $d=2,23$, tiene un efecto mucho más grande sobre la atenuación de la renovación, como es esperado considerando la revisión teórica realizada.

Por otra parte, en relación con la PABS, la media del G2 es ligeramente mayor que la del G1, mientras que la media del G3 es levemente mayor que la del G2. Sin embargo, contrario a lo hipotetizado, los grupos no presentan diferencias estadísticamente significativas en la PABS ($F=0,973$, $p=0,389$), lo cual será tratado en la discusión.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El análisis estadístico de las medias de la LB1, que se realiza sin etanol, permite afirmar que al inicio del experimento, los grupos constituidos al azar, son equivalentes en cuanto a su desempeño motor sobre la barra rotatoria. Por ende, los cambios posteriores de dicho rendimiento motor, pueden ser atribuidos a los efectos de las intervenciones experimentales.

Las medias del registro de la LB2 en todos los grupos también fueron equivalentes y muestra el efecto atáxico inicial del etanol. En la comparación de esta medida con la prueba de TC, se puede observar cómo la elevada respuesta atáxica disminuye luego de realizarse las 21 sesiones de asociación entre las operaciones de inoculación (EC) y el efecto del etanol (EI), en todos los grupos, como se ha encontrado en investigaciones anteriores (Brooks y Karamanlian, 2001; Brooks, 2005; Betancourt, 2002; Betancourt et al., 2008).

La mejora en el rendimiento de los ratones en la prueba de TC, puede ser explicada por la adquisición de respuestas compensatorias condicionadas (RCc) que contrarrestan la ataxia. Estas aparecen gracias a la asociación del efecto del etanol a las claves contextuales exteroceptivas e interoceptivas, que adquieren un poder predictivo. Dichas RCc deben aparecer ante las claves asociadas al efecto de la droga aún cuando la sustancia no aparezca, causando el síndrome de abstinencia, al manifestarse sin contrarrestar ningún efecto.

Resumiendo lo anterior, el análisis realizado permite corroborar que la tolerancia al alcohol responde al modelo de condicionamiento clásico propuesto por Siegel (1975; 2008). Por ende, también es susceptible a los procedimientos de extinción y a los fenómenos asociados con éste, como el efecto de renovación.

Así lo muestra el análisis *intra* del G1 (AAA), donde la tolerancia condicionada se ve disminuida en la PRTC, por el procedimiento de extinción, de la misma forma que en la PABS no apareció la hipertaxia propia del síndrome de abstinencia. Estos resultados concuerdan con los hallados en investigaciones previas sobre la extinción de la tolerancia condicionada (Brooks y Karamanlian, 2001; Brooks, 2005; Betancourt, 2002; Betancourt et al., 2008; Betancourt, Inostroza et al., 2008; MacKillop y Lisman, 2008). Esta evidencia es de crucial importancia para las terapias de exposición a claves, pues sugiere que es más efectivo realizarla en el contexto donde se desarrolla la adicción a la droga, amén de reducir progresivamente los síntomas de abstinencia inducidos por las claves ambientales asociadas al consumo.

Sumado a esto, los resultados del análisis *intra* del G2 (ABA) aportan evidencia de que cuando hay un cambio de contexto después de la extinción, ocurre una renovación de la respuesta extinguida, en este caso, las RCc al efecto atáxico del etanol, sugiriendo que la extinción es específica del contexto donde se realiza, concordando con las evidencias anteriores del efecto de renovación en condicionamiento clásico y operante (Chaudhri et al., 2008; Thomas et al., 2009; Bandarian y Neumann, 2011; Bernal-Gamboa et al., 2012).

Por otra parte, aunque para este grupo en la PRTC hubo indicadores de RCc, el incremento de solo un 11,14% del rendimiento motor de la PABS en relación a la LB1 (véase la figura 1), apunta a que la hipertaxia no es significativa. Estos resultados son parecidos a los obtenidos por Betancourt (2002), que encuentra evidencia de tolerancia (ataxia), pero no de abstinencia (hipertaxia). Sin embargo, en la figura 1 se puede observar que la prueba de TC es significativamente diferente de la LB1, lo que indica una tolerancia no muy marcada. Esto podría explicar que los signos de hipertaxia no sean tan acentuados en este grupo.

En vista de este fenómeno, se plantea la hipótesis de que el tiempo de absorción del etanol en el organismo puede ser una variable influyente. Los ratones fueron inyectados en el respectivo contexto y colocados de nuevo en este durante cinco minutos, tiempo que podría ser insuficiente para la absorción adecuada de la droga y la estabilización de sus efectos, teniendo en cuenta las propiedades farmacodinámicas.

En los resultados del análisis *intra* del G3 (ABCD), se hayan evidencias de cómo el efecto de renovación puede ser atenuado, disminuyendo la especificidad contextual de la extinción, mediante el empleo de múltiples contextos en el procedimiento. Así lo han demostrado algunos estudios sobre miedo condicionado (Gunther et al., 1998; Vansteenwegen et al., 2007; Shiban, 2013) o conductas operantes de búsqueda de alcohol (Chaudhri et al., 2008), aunque otros han hallado que la extinción en múltiples contextos no es necesariamente efectiva en la atenuación de la renovación del miedo condicionado (Bouton et al., 2006; Neumann et al., 2007).

En cuanto al experimento que antecede al presente, Betancourt et al. (2008), no hallaron evidencia de atenuación del efecto de renovación por extinción en múltiples contextos. Sin embargo, su estudio difiere en algunos aspectos importantes con esta investigación. Ellos han utilizado como instrumento para medir la ataxia un plano inclinado, que por ser una superficie lisa, agrega dificultad de agarre a los sujetos. Emplean solamente estímulos visuales en la configuración de los contextos (luces y diseños en las paredes) y aquí se han empleado estímulos visuales, táctiles y olfativos en su composición, lo que los hace más complejos y aumenta las diferencias en sus características, además de ser estímulos más directos para los ratones.

Es importante resaltar que Betancourt et al. (2008), no realizaron una prueba de abstinencia luego del test de renovación, por lo que no se pueden comparar los resultados obtenidos aquí con un estudio similar. En el análisis *intra* del G3 (ABCD) en este estudio, se encontraron síntomas de abstinencia en la PABS, un incremento significativo de la coordinación motora (hipertaxia) en comparación con la LB1, lo que no ocurrió en el G1 (AAA) ni fue significativo en el G2 (ABA).

Esta aparente renovación de las RCc después de la PRTC en el grupo de extinción en múltiples contextos, puede ser explicada por una rápida readquisición (*rapid reacquisition*) de la respuesta extinguida, lo que significa una recuperación de las respuestas condicionadas cuando se presenta el EC y el EI después de la extinción (Ricker y Bouton, 1996; Bouton et al., 2013).

Ya que la PRTC consistió en presentar el EC más el EI en el contexto A de adquisición, este procedimiento puede desencadenar una rápida readquisición de las RCc, manifestándose como hipertaxia en la subsiguiente presentación del EC sin el EI en el contexto de adquisición (PABS).

Finalmente, se tiene que los grupos fueron equivalentes en todas las medidas experimentales realizadas, excepto en la PRTC que se hace después de finalizada la fase de extinción, incluyendo la PABS. Este resultado también es un indicador de que probablemente la TC no fue lo suficientemente marcada para generar diferencias significativas entre los grupos en esta última prueba. Sumado a esto, está la falta de antecedentes que reporten una prueba de abstinencia al etanol en sujetos que reciben extinción en múltiples contextos.

Considerando los resultados de la PRTC, la extinción en múltiples contextos fue efectiva en la atenuación del efecto de renovación. De hecho, el efecto del empleo de los diferentes contextos en que se realizó la extinción sobre la atenuación de la renovación de las RCc es muy grande ($d=1,33$). Sin embargo, es aún mayor el efecto de realizar la extinción en el mismo contexto de adquisición en la prevención de la renovación ($d=2,23$). De hecho, este valor se ubica por encima de la media de las magnitudes de los efectos de distintas investigaciones que emplean etanol, incluidas en un metanálisis sobre el efecto del aprendizaje pavloviano en la tolerancia a las drogas en ratas, la cual se ubica en $d=1,405$ (López, 2013).

En resumen, los resultados presentados permiten corroborar la teoría de que la extinción constituye un segundo aprendizaje y no la eliminación del primero, pues durante la misma, se crean nuevas asociaciones en referencia a los estímulos contextuales. De forma que en la extinción, el EC adquiere un nuevo

significado y el contexto funciona para seleccionar uno u otro (Bouton, 2004; Bouton et al., 2013).

Sin embargo, se hace necesaria la profundización en fenómenos propios de la extinción, como los mecanismos subyacentes al efecto de renovación, la rápida readquisición, el restablecimiento de la RC, entre otros, en experimentos de extinción en múltiples contextos. Asimismo, teniéndolo en cuenta, algunos de los resultados presentados en el análisis, fueron incongruentes con las hipótesis planteadas, es necesario realizar futuros experimentos controlando variables extrañas que pudieron haber interferido con el rendimiento motor de los sujetos. Por ejemplo, se hace necesaria la determinación del tiempo de absorción del etanol, para identificar el lapso de aparición de las RCc, lo que será útil en el ajuste del tiempo que los ratones permanecen en el contexto luego de la administración de la droga.

Además, en esta investigación se tomó en cuenta solamente el diseño de renovación ABA, siendo de gran interés incluir en la investigación los diseños de renovación AAB y ABC, que indican una gran generalización del aprendizaje de la adquisición de las RCs. De forma que se indague si la extinción en múltiples contextos pueda hacer de esta un aprendizaje igualmente generalizable y así atenuar del efecto de renovación ante los cambios de contexto post extinción.

Es necesario indagar sobre los fenómenos asociados a la extinción y la recuperación de las respuestas condicionadas después de ésta, debe ser uno de los objetivos futuros para la investigación en esta línea, en la búsqueda de establecer procedimientos efectivos para evitar la renovación, por ejemplo la recuperación espontánea, que es capaz de facilitar la recaída. De la misma forma, resultaría interesante explorar el efecto de renovación en otras respuestas, como el efecto placebo, que puede ser explicado como una RC (Abarca, Chacón, Espinosa y Vera-Villarroel, 2005).

Finalmente, la descripción de los mecanismos de acción de la extinción en múltiples contextos es un objetivo importante a considerar, en marco de profundizar la comprensión de este fenómeno de aprendizaje. Las conclusiones que se obtuvieron, no obstante, son una base para mejorar las terapias dirigidas a

prevenir las recaídas en drogodependencias, entre las cuales el alcoholismo es una de las más importantes. Buscando la aplicación en el ámbito terapéutico de los principios que han mostrado eficacia en la investigación básica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abarca, O., Chacón, A., Espinosa, F. y Vera-Villarroel, P. (2005). Placebo y psicología clínica: aspectos conceptuales, teóricos e implicancias. *Terapia Psicológica*, 23 (1), 73-82.
- Bandarian, S. y Neumann, D. (2011). Effects of multiple contexts and context similarity on the renewal of extinguished conditioned behaviour in an ABA design with humans. *Learning and Motivation*, 42 (1), 53-63.
- Bernal-Gamboa, R., Juárez, Y., Gonzalez-Martin, G., Carranza, R., Sánchez-Carrasco, L. y Nieto, J. (2012). ABA, AAB and ABC renewal in taste aversion learning. *Psicológica*, 33 (1) 1-13.
- Betancourt, R. (2002). *Condicionamiento clásico y drogas: Modulación de los Procedimientos de Extinción a la Tolerancia y Síntomas de Abstinencia al Etanol en Ratas* (Tesis Doctoral). Universidad de Chile, Santiago de Chile. Recuperada de: http://www.facso.uchile.cl/psicologia/psiaprendizaje/pdf/tesis/betancourt_c.pdf
- Betancourt, R., Corada, L., Dominichetti, J., Laborda, M., Martínez, G. y Miguez, G. (2008). Efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de la tolerancia asociativa al etanol. *Psicothema*, 20 (2), 285-289.
- Betancourt, R., Inostroza, M. y Laborda, M. (2008). Modulación contextual de la tolerancia asociativa al etanol. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 40 (2), 243-257.
- Bouton M., y Ricker, S. (1994). Renewal of extinguished responding in a second context. *Animal Learning & Behavior*, 22 (3), 317-324.
- Bouton, M. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning and Memory*, 11, 485-494.
- Bouton, M., García-Gutiérrez, A., Zilski, J. y Moody, E. (2006). Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse. *Behaviour Research and Therapy*, 44 (7), 983–994.
- Bouton, M., Winterbauer, N. y Vurbic, D. (2013). Context and extinction: Mechanisms of relapse in drug self-administration. En Haselgrove, M. y Hogarth, L. (eds.), *Clinical Applications of Learning Theory*, East Sussex, UK: Psychology Press.
- Brooks, D. (2005). Alcohol ataxia tolerance: Extinction cues, spontaneous recovery, and relapse. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 141-153.

- Brooks, D., Karamanlian, B. y Foster, V. (2001). Extinction and spontaneous recovery of ataxic tolerance to ethanol in rats. ***Psychopharmacology***, **153**, 491-496.
- Chaudhri, N., Sahuque, L. y Janak, P. (2008). Context-induced relapse of conditioned behavioral responding to ethanol cues in rats. ***Biological Psychiatry***, **64** (3), 203–210.
- Conklin, C. y Tiffany, S. (2002). Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments. ***Addiction***, **97** (2), 155-167.
- Grau-López, L., Roncero, C., Daigre, C., Gonzalvo, B., Bachiller, D., Rodríguez-Cintas, L., Egido, A. y Casas, M. (2012). Factores de riesgo de recaída en pacientes drogodependientes tras desintoxicación hospitalaria. ***Adicciones***, **24** (2), 115-122.
- Gunther, L., Denniston, J. y Miller, R. (1998) Conducting exposure treatment in multiple contexts can prevent relapse. ***Behaviour Research and Therapy***, **36**, 75-91.
- Hunt, W., Barnett, L. y Branch, L. (1971). Relapse rates in addiction programs. ***Journal of Clinical Psychology***, **27** (4), 455-456.
- Kim, J., Siegel, S. y Patenall, V. (1999). Drug-Onset Cues as Signals: Intraadministration Associations and Tolerance. ***Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes***, **25** (4), 491-504.
- Laborda, M., McConnell, B., y Miller, R. (2011). Behavioral techniques to reduce relapse after exposure therapy: Applications of studies of experimental extinction. En Schachtman, T. y Reilly, S. (Eds.), ***Associative learning and conditioning theory: Human and non-human applications***, New York: Oxford University Press.
- López, V. (2011). Adicción a las drogas, factores, prevención y salud. En Canoto, Y., Peña, G. y Yaber, G. (eds.), ***Tópicos en Psicología de la salud***, Universidad Católica Andrés Bello, Caracas, Venezuela.
- López, V. (2013). ***Efecto del aprendizaje pavloviano en la tolerancia a las drogas en ratas: una revisión metanalítica***. Manuscrito no publicado, Universidad Católica Andrés Bello, Caracas, Venezuela.
- MacKillop, J. y Lisman, S. (2008). Effects of a context shift and multiple context extinction on reactivity to alcohol cues. ***Experimental and Clinical Psychopharmacology***, **16** (4), 322-331.

- MacRae, J., Scoles, M. y Siegel, S. (1987). The Contribution of Pavlovian Conditioning to Drug Tolerance and Dependence. ***British Journal of Addiction***, 82, 371-380.
- Neumann, D., Lipp, O. y Cory, S. (2007). Conducting extinction in multiple contexts does not necessarily attenuate the renewal of shock expectancy in a fear-conditioning procedure with humans. ***Behaviour Research and Therapy***, 45 (2), 385-394.
- Peña, G. (2009). ***Estadística inferencial***. Caracas: Universidad Católica Andrés Bello.
- Pérez, J. y Orellana, G. (2007). Avances en la clínica de las adicciones: el rol del aprendizaje y la dopamina. ***Revista Médica de Chile***, 135, 384-391.
- Ramos, B., Siegel, S. y Bueno, J. (2002). Occasion Setting and Drug Tolerance. ***Integrative Physiological & Behavioral Science***, 37 (3), 165–177.
- Ricker, S y Bouton, M. (1996). Reacquisition following extinction in appetitive conditioning. ***Animal Learning and Behavior***, 24 (4), 423-436.
- Shiban, Y. (2013). ***Attenuating renewal following exposure therapy: mechanisms of exposure in multiple contexts and its influence on the renewal of fear*** (Tesis Doctoral, Universidad de Würzburg, Alemania). Recuperada de: <http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/frontdoor/index/index/docId/6467>
- Siegel, S. (1975). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. ***Journal of Comparative and Physiological Psychology***, 89 (5), 498-506.
- Siegel, S. (2005). Drug tolerance, drug addiction, and drug anticipation. ***Current Directions In Psychological Science***, 4 (6), 296-300.
- Siegel, S. (2008). Learning and wisdom of the body. ***Learning & Behavior***, 36 (3), 242-252.
- Siegel, S., Baptista, M., Kim, J., McDonald, R., y Weise-Kelly, L. (2000). Pavlovian psychopharmacology: The associative basis of tolerance. ***Experimental and Clinical Psychology***, 8, 276-293.
- Thomas, B., Vurbic, D. y Novak, C. (2009). Extensive extinction in multiple contexts eliminates the renewal of conditioned fear in rats. ***Learning and Motivation***, 40 (2), 147-159.

Vansteenwegen, D., Vervliet, B., Iberico, C., Baeyens, F., Van den Bergh, O. y Hermans, D. (2007). The repeated confrontation with videotapes of spiders in multiple contexts attenuates renewal of fear in spider-anxious students. ***Behaviour Research and Therapy***, **45** (6), 1169-1179.