

Efecto de la extinción en múltiples contextos sobre la renovación de la tolerancia asociativa al etanol

Ronald Betancourt Mainhard, Leonor Corada Luis, Juan Dominichetti Camus, Mario Laborda Rojas, Gabriel Martínez Miranda y Gonzalo Miguez Cavieres
Universidad de Chile

El análisis pavloviano de tolerancia a las drogas describe cómo los contextos de administración de la droga participan en la elicitación de respuestas condicionadas compensatorias que causan, en parte, tolerancia. Hallazgos indican 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 respuesta condicionada. Existe evidencia ambigua acerca de si este efecto disminuye o no al extinguir la asociación en múltiples contextos. Esta investigación evalúa la existencia del fenómeno de Renovación en la tolerancia al etanol, y si éste disminuye por la extinción en múltiples contextos. Se aporta evidencia de Renovación en la tolerancia al etanol en ratas, sin embargo, no se observó disminución de ésta al extinguir en múltiples contextos.

Effects of extinction in multiple contexts on the renewal of associative tolerance to ethanol. The Pavlovian analysis of drug tolerance describes how the contexts of drug administration participate in the elicitation of compensatory conditioned responses that are, at least partly, responsible for tolerance. Findings indicate that if an association is acquired in one context and extinguished in another one, when exposing the subjects to the acquisition context, renewal of the conditioned response will take place. Ambiguous evidence exists about whether or not this effect diminishes when extinguishing the association in multiple contexts. This investigation evaluates the existence of the phenomenon of renewal of tolerance to ethanol, and whether it diminishes by the extinction in multiple contexts. Evidence of renewal of tolerance to ethanol in rats was found, but no diminution was observed when extinguishing in multiple contexts.

En la investigación contemporánea del condicionamiento pavloviano se han realizado grandes esfuerzos para entender los procesos de aprendizaje subyacentes a las conductas adictivas (para una revisión véase Graña y Carboles, 1991; Siegel, Baptista, Kim, McDonald, y Weise-Kelly, 2000). Entre estas investigaciones se presenta el estudio de la tolerancia a las drogas, el cual ha dado evidencia de la implicancia del condicionamiento clásico en el desarrollo y mantención de las conductas de consumo.

Siegel y colaboradores (Siegel y Larson, 1996; Larson y Siegel, 1998; Siegel et al., 2000) han aportado evidencia acerca de la participación del condicionamiento pavloviano como responsable, al menos en parte, de la tolerancia a las drogas. En estos estudios la tolerancia es entendida como una disminución en la responsabilidad a una droga producto de repetidas administraciones, en donde la asociación entre las claves pre-droga y el efecto de ésta juega un importante papel (Larson y Siegel, 1998). En el condicionamiento clásico la administración de una droga se analiza como un ensayo

de asociación entre eventos en donde el efecto de la droga pasa a ser el evento significativo (EI), y los eventos que acompañan a la droga, es decir, aquellos eventos que ayudarían a predecir el EI, serían los estímulos condicionados (EC) (Betancourt, 2002). Por ejemplo, se ha comprobado que las claves existentes en la administración de etanol elicitan respuestas condicionadas compensatorias contrarrestando los efectos atáxicos de la misma (Larson y Siegel, 1998; Betancourt, 2002; White, Roberts, y Best, 2002; Inostroza y Laborda, 2003). Cabe señalar que el análisis pavloviano de la tolerancia y abstinencia a las drogas no se limita al estudio del etanol, sino que ha sido también estudiado en otras drogas (para un análisis pavloviano del consumo de heroína en humanos véase Trujillo, De la Fuente, y Vila, 1995; Trujillo, Oviedo-Joekes, y Vargas, 2006).

Al investigar el rol del condicionamiento pavloviano en la tolerancia a las drogas se ha demostrado que manipulaciones que afectan a las asociaciones clásicas entre eventos afectan también a la tolerancia asociativa a las drogas, entre ellas podemos mencionar la inhibición externa (Siegel y Larson, 1996; Siegel et al., 2000), las manipulaciones de glucosa (Siegel, 1999), la pre-exposición al EC (Goodinson y Siegel, 1995), la modulación (Ramos, Siegel, y Bueno, 2002; Inostroza y Laborda, 2003), el ensombrecimiento (Walter y Riccio, 1983), el bloqueo (Dafters, Hetherington, y McCartney, 1983), la recuperación espontánea (Brooks, 2005) y la extinción (Crombag y Shaham, 2002; MacRae y Siegel, 1997), entre otras.

Dentro de los estudios realizados en extinción de la tolerancia al etanol podemos encontrar los trabajos referidos al efecto hipotérmico (Crowell, Hinson, y Siegel, 1981; Lê, Poulos, y Cappell, 1979), y al efecto atáxico del etanol (Betancourt, 2002; Inostroza y Laborda, 2003; Brooks, 2005).

Recientemente, en el estudio del condicionamiento pavloviano, se ha encontrado que el fenómeno de extinción es especialmente específico al contexto en el cual se realiza (para una revisión, véase Bouton, 1994 y 2004). En relación a esta especificidad, los estudios se han centrado en lo que se ha denominado «efecto de renovación», el cual es definido como la recuperación de la respuesta condicionada cuando se reintroducen los sujetos en el contexto de adquisición, una vez llevada a cabo la extinción en un contexto diferente (Bouton y King, 1983; Bouton, 1994).

En relación a esto, Bouton (1994, 2004), al indicar la especificidad contextual de la extinción, planteó la posibilidad de que al extinguir una respuesta condicionada en más de un contexto se podría facilitar la recuperación de la asociación inhibitoria producida por la extinción sobre la recuperación de la asociación excitatoria inicial. Si esto es así, el extinguir en múltiples contextos atenuaría el efecto de renovación (para aplicaciones en la terapia de exposición a claves, véase Ramos y Siegel, 2002). Sin embargo, la evidencia disponible con respecto a esta predicción resulta ambigua.

Gunther, Denniston y Miller (1998), mediante el procedimiento de supresión condicionada, encontraron que cuando los sujetos reciben extinción en múltiples contextos se atenúa la renovación en comparación con el grupo que es sometido a extinción en un solo contexto. Este fenómeno de prevención de la renovación ha sido también estudiado por Chelonis, Calton, Hart y Schachtman (1999) en un procedimiento de condicionamiento de aversión al sabor, pero testando post extinción en el contexto de adquisición y no en un contexto novedoso como hizo Gunther et al. (1998). En conjunto, los resultados de ambas investigaciones señalan que la extinción en múltiples contextos atenúa el efecto de renovación. Sin embargo, recientes investigaciones han sugerido que la extinción en múltiples contextos no necesariamente previene la renovación de las respuestas condicionadas extinguidas. Bouton, García-Gutiérrez, Zilsky y Moody (2006) y Neumann, Lipp y Cori (2007) han presentado evidencia de que el extinguir una asociación en múltiples contextos no necesariamente disminuye la renovación de las respuestas condicionadas de miedo en ratas ni humanos, respectivamente.

La presente investigación tuvo como objetivo indagar si el efecto de renovación ocurre en la tolerancia asociativa a la respuesta atáxica del etanol en ratas, y si éste puede ser atenuado a través de la extinción de la asociación en múltiples contextos.

Método

Sujetos

Los sujetos fueron 24 ratas albinas machos (*Sprague-dawley*), sin experiencia previa, de tres meses de edad y un peso entre los 220 y 270 gramos (criadas en el Bioterio de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile, Santiago, Chile). Las ratas fueron mantenidas en jaulas individuales con agua y alimentación *ad libitum* con ciclos día/noche de 12 horas cada uno, realizándose las sesiones de trabajo durante la etapa diurna. Los sujetos se dividieron aleatoriamente en dos grupos: el Grupo Ext-Sim y Ext. Mul.

Aparatos

Plano de deslizamiento. El plano de deslizamiento o Tilting Plane es un instrumento diseñado para medir la respuesta de coordinación motora (Larson y Siegel, 1998). El plano de deslizamiento consiste en un callejón de 60 centímetros de largo, 18 centímetros de ancho y 30 centímetros de alto, el cual está construido con plexiglás; el callejón se encuentra abierto por arriba y tiene bisagras en un lado. Una manivela y un sistema de polea son operados para alzar el lado sin bisagras del callejón. La inclinación aumenta aproximadamente ocho grados por cada vuelta de la manivela y la elevación ocurre a unos cuatro grados por segundo. Un transportador situado en el lado con bisagra del callejón indica el ángulo de inclinación del plano.

Contextos. En el experimento se utilizaron cuatro contextos experimentales distintos y en todos ellos se utilizó un plano de deslizamiento y se iluminó de forma indirecta con una lámpara de 25 W ubicada en el piso de la sala de experimentación. Se realizaron variaciones en la tonalidad de la luz directa y en el diseño de las paredes que rodeaban el plano de deslizamiento. Estos cambios de contexto se justifican a partir de la evidencia empírica obtenida por Thomas, Larsen y Ayres (2003), quienes establecieron que pequeños cambios en los contextos eran suficientes para lograr que éstos difirieran significativamente. El contexto A se caracterizó por estar iluminado por una luz roja. El contexto B se encontraba iluminado por un fotoestimulador halógeno y el plano de deslizamiento se encontraba rodeado por paredes blancas con líneas negras horizontales de 2 centímetros de ancho y separadas 2 centímetros entre sí. Estas paredes se situaban de forma paralela a las del plano de deslizamiento. El contexto C estaba iluminado por un fotoestimulador de 30 ms a una frecuencia de 0,66 Hz con una lámpara de 25 W. Finalmente, el contexto D se encontraba iluminado por una lámpara de luz blanca de 25 W y el plano de deslizamiento se encontraba rodeado por paredes blancas con líneas negras verticales de 2 centímetros de ancho y separadas 2 centímetros entre sí. Estas paredes se situaban de forma paralela a las del plano de deslizamiento.

Como siempre se utilizó el mismo plano de deslizamiento, y a fin de eliminar la posibilidad de que se presentaran claves odoríferas intra-contexto que pudiesen afectar el desempeño de los sujetos, se limpió el aparato con un limpiador multiuso «Jumbo» (DifemPharma S.A., Santiago, Chile) 5 minutos antes de la sesión de cada sujeto. Asimismo, para disminuir la posibilidad de que alguno de los investigadores se asociara a alguna fase del experimento en particular, se cuidó de que todas las personas involucradas en el proceso participaran de todas las fases a lo largo del trabajo de laboratorio. El uso de bata blanca fue obligatorio para todos.

Estímulos. Como estímulo incondicionado (EI) se utilizó el efecto fisiológico de una inyección intraperitoneal de etanol al 99% en una solución al 20% (2 g/ml) en suero salino. La dosis por sujeto utilizada fue de 2 g/Kg (esta dosis es similar a la utilizada por Siegel y Larson, 1996; y Larson y Siegel, 1998, en sus estudios de etanol con ratas). El estímulo condicionado (EC) fue la inyección de la solución correspondiente para cada grupo (etanol diluido en suero salino o sólo suero salino), con lo cual se igualaron las condiciones experimentales.

Procedimiento

El diseño del experimento se encuentra ilustrado en la tabla 1.

Tabla 1
Diseño experimental

	LB1	LB2	Fase de asociación (21 días)	Test post asociación	Fase de extinción (9 ensayos)	Test post extinción renovación
Ext-Sim	-	+	Ctx A → EC+	Ctx A → EC+	Ctx B → EC-	Ctx A → EC+
Ext-Mul	-	+	Ctx B → EC+	Ctx B → EC+	Ctx A → EC- Ctx C → EC- Ctx D → EC-	Ctx B → EC+

(Ctx) Contexto; (EC) Estímulo Condicionado; (→) indica la ocurrencia del siguiente evento; (-) indica la no presentación del estímulo incondicionado; (+) indica que el estímulo incondicionado es presentado

Líneas base. En el primer día de la investigación los sujetos de ambos grupos fueron expuestos al contexto de adquisición en dos ocasiones para determinar las líneas base sin y con etanol. Los contextos fueron contrabalanceados para evitar que los resultados estuvieran afectados por las características específicas de cada contexto. La línea base 1 consistió en la medición de la respuesta atáxica a través del grado de deslizamiento de cada sujeto en el plano de deslizamiento en ausencia del efecto del etanol. Esta medición se realizó luego de que el sujeto había permanecido 6 minutos en el respectivo contexto de adquisición; posteriormente se realizaron mediciones en tres ensayos distanciados cada 2 minutos, para así determinar en qué grado los sujetos comenzaban a deslizarse. Luego se registró la línea base 2, que consistió en la medición de la respuesta atáxica en presencia del efecto del etanol. Para obtener esta medida en primer lugar se expuso a los sujetos por 5 minutos al contexto de asociación respectivo, posteriormente se le administró una inyección intraperitoneal de etanol, y se realizaron tres mediciones de la respuesta atáxica en los minutos 1, 3 y 5.

Fase de asociación. Esta fase comenzó el segundo día de experimentación, sometiendo a los sujetos de ambos grupos a 21 ensayos de asociación (Betancourt, 2002). En cada día se expuso a los sujetos a sus respectivos contextos durante 5 minutos, luego se les administró una inyección intraperitoneal de etanol (EC) y se les regresó inmediatamente al contexto donde permanecieron otros 5 minutos en presencia de los efectos del etanol (EI). Durante esta etapa, los sujetos fueron expuestos al mismo contexto que les correspondió durante las fases de línea base.

Test post-asociación. En el día 23 se midió la respuesta atáxica en presencia del efecto del etanol. Para esto se utilizó el mismo procedimiento llevado a cabo para obtener la medida de la línea base 2. Los contextos en los cuales se realizó el testeó fueron los mismos que les correspondieron a los sujetos, tanto en la línea base como en la fase de asociación.

Fase de extinción. Desde el día 24 se realizó el entrenamiento de extinción, que constó de tres ensayos diarios por tres días consecutivos que se llevaron a cabo en contextos diferentes al de la fase de asociación de cada sujeto. Cada sujeto del Grupo Ext-Sim tuvo 9 ensayos de extinción en un nuevo contexto. Los sujetos del Grupo Ext-Mul en cambio tuvieron 3 ensayos de extinción en cada uno de los tres nuevos contextos. La exposición de los sujetos a los contextos tuvo una duración de 5 minutos, luego de lo cual se les administró una inyección intraperitoneal de solución salina, como forma de control experimental, en volumen equivalente a las dosis de etanol de la fase de asociación. Inmediatamente, se re-

gresó a los sujetos al contexto correspondiente donde permanecieron durante otros 5 minutos.

Test post-extinción. En el día 27 se midió la respuesta atáxica en presencia del efecto del etanol (EI). Los contextos en los cuales se llevó a cabo el testeó fueron los mismos que les correspondieron a los sujetos, tanto en las líneas base como en la fase de asociación. En ambos grupos, para obtener esta medida, se utilizó el mismo procedimiento de la línea base 2 y del test post-asociación.

Resultados

El análisis de los resultados se realizó a partir de los promedios de desempeño de los Grupos Ext-Sim y Ext-Mul a través de un diseño antes - después, el cual consistió en comparar las ejecuciones de los grupos con sus respectivas líneas bases y los efectos de intervención experimental en las subsecuentes etapas del diseño. Además, se evaluaron las diferencias entre el desempeño de los grupos. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

La figura 1 muestra la comparación de los resultados de los Grupos Ext-Sim y Ext-Mul a lo largo del experimento. Como es posible apreciar, los grupos no poseen diferencias significativas en ninguna de las situaciones experimentales, esto es, los grupos no difieren significativamente en ninguna de las evaluaciones de la respuesta atáxica.

Además, la figura 1 muestra las diferencias entre las distintas situaciones experimentales. Existen diferencias significativas al 1% ($p \leq 0.01$) entre la LB1 y la LB2 en ambos grupos, lo que da

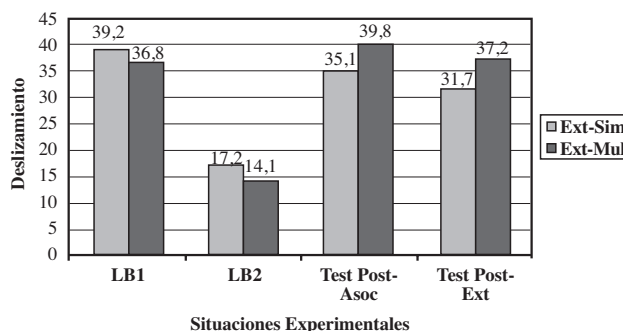


Figura 1. Resultados promedio de los Grupos Ext-Sim y Ext-Mul en todas las situaciones experimentales. No existen diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las situaciones

evidencia de una marcada respuesta atáxica frente a la primera administración de etanol. Al comparar el rendimiento promedio de los grupos entre la LB2 y el test post-asociación también se encuentran diferencias significativas al 1% ($p \leq 0.01$), es decir, se observa la respuesta de tolerancia en el test-post asociación que evidencia la elicitación de respuestas condicionadas compensatorias frente a los efectos atáxicos del etanol. Más aún, no se encontraron diferencias significativas entre LB1 y el test post-asociación, lo cual corrobora la existencia de tolerancia asociativa, ya que los sujetos de ambos grupos mostraron una disminución de la respuesta atáxica frente a una misma dosis de etanol producto de repetidas administraciones. A pesar de no contar con grupo para controlar la tolerancia metabólica al etanol es posible afirmar que estos resultados son asociativos, ya que en diseños similares que han controlado esta variable han encontrado resultados análogos (Larson y Siegel, 1998).

Al comparar los resultados promedio de ambos grupos en los test post-asociación y post-extinción se encontró que no existen diferencias significativas entre estas condiciones. Esto es, luego del procedimiento de extinción que ha sido efectivo en otras investigaciones para eliminar la tolerancia asociativa (Betancourt, 2002; Inostroza y Laborda, 2003), ambos grupos muestran la respuesta de tolerancia al volver a ser testeados en el contexto de adquisición, lo que aportaría evidencia acerca de la renovación de la tolerancia asociativa al etanol. Esto indica que no se produjo atenuación de la renovación como efecto de la extinción en múltiples contextos.

Discusión y conclusiones

Los resultados obtenidos muestran cómo la elevada respuesta atáxica a la primera dosis de etanol se ve disminuida luego de 21 ensayos de asociación. Esto aporta evidencia empírica de la tolerancia asociativa al etanol (Larson y Siegel, 1998; Siegel et al., 2000; Betancourt, 2002; White et al., 2002), en donde se desarrollan respuestas condicionadas compensatorias que contrarrestan los efectos de la droga. Es decir, se asocian los estímulos o claves presentes en la administración de etanol, disminuyendo así sus efectos y observándose la tolerancia asociativa. Como producto del desarrollo de la tolerancia asociativa a lo largo de los ensayos de asociación la respuesta atáxica en el test post-asociación equiparó el desempeño de LB1, en donde no se administró etanol, no existiendo diferencias significativas entre dichas mediciones.

También se observa que no existen diferencias significativas entre el test post-asociación y el test post-extinción, tanto para el grupo de extinción en un solo contexto como para el de extinción en múltiples contextos. Esto es, la respuesta atáxica del test post-extinción es similar a la observada cuando los sujetos presentan una respuesta de tolerancia al etanol. Lo anterior aporta evidencia que señala que el fenómeno de renovación, observado en otras respuestas asociadas clásicamente (Bouton y King, 1983; Bouton, 1994; Chelonis et al., 1999; Gunther et al., 1998; Crombag y Shaham, 2002; Bouton et al., 2006; Neumann et al., 2007), se da también en el fenómeno de la tolerancia asociativa al etanol.

De acuerdo a lo descrito anteriormente, la extinción en tres contextos no previno el efecto de renovación de la respuesta de tolerancia al etanol, ya que los sujetos del grupo Ext-Mul presentaron una reaparición de las respuestas de tolerancia al ser expuestos al contexto de asociación en presencia de la droga luego de la

extinción. Si bien no se cuenta con un control de que la extinción fue en sí efectiva en eliminar la tolerancia adquirida, los parámetros utilizados en la presente investigación para extinguir tal respuesta han sido efectivos en esta tarea en investigaciones previas (Betancourt, 2002; Inostroza y Laborda, 2003) y es por eso que al no encontrar diferencias en el test post-extinción resulta lícito referirnos a esta respuesta como una reaparición de la respuesta de tolerancia. Estos resultados son concordantes con Bouton et al. (2006) y Neumann et al. (2007), que sugieren que la extinción en múltiples contextos no necesariamente previene la renovación de las respuestas condicionadas, discrepando con los resultados de Chelonis et al. (1999) y Gunther et al. (1998), que afirman la efectividad del procedimiento. Cabe señalar que las investigaciones que han utilizado múltiples contextos para atenuar la renovación de la respuestas condicionadas han sido realizadas en paradigmas de miedo condicionado y aversión al sabor, siendo ésta la primera aproximación al estudio de este fenómeno en la tolerancia asociativa al etanol.

Resulta importante considerar en nuevas investigaciones ciertas limitaciones metodológicas de la presente investigación. En el procedimiento llevado a cabo no es posible realizar un test para medir extinción, presentando la droga o los estímulos asociados a ésta en el contexto de asociación, ya que de realizarlo sería similar a un procedimiento de rápida readquisición de la respuesta extinguida anteriormente (el EC utilizado es el procedimiento de administración intraperitoneal de la sustancia), como se ha evidenciado en respuestas instrumentales de búsqueda de etanol (Lê, Quan, Juzytch, Fletcher, y Shaham, 1998; Betancourt, Dominichetti, Martínez, y Miguez, 2005), lo que dificultaría realizar posteriormente un test de renovación, al estar la respuesta readquirida. De esta forma, y al existir evidencia de extinción en los ensayos empleados en este procedimiento (Betancourt, 2002; Inostroza y Laborda, 2003) se puede suponer que el procedimiento de extinción fue efectivo en eliminar la respuesta condicionada y que ésta reapareció en el test de renovación. Resulta claro que en futuras investigaciones es necesario controlar la efectividad de la extinción, pero para esto se requiere modificar el procedimiento evitando la rápida readquisición de la respuesta de tolerancia, por ejemplo, modificando la vía de administración de la droga.

Otra razón para utilizar un método alternativo de administración del etanol en futuras investigaciones es el que la inyección intraperitoneal, al ser un método invasivo e incluso estresante, podría afectar de alguna manera los resultados obtenidos. Sin embargo, al ser todos los sujetos sometidos al mismo procedimiento, se podría considerar como una constante que se mantiene igual a lo largo de todo el experimento y en todos los grupos de trabajo.

La búsqueda de procedimientos que permitan eliminar o disminuir la reaparición de las respuestas condicionadas una vez llevada a cabo la extinción tiene fuertes implicaciones en el desarrollo de aplicaciones efectivas en trastornos clínicos (ansiedad, adicciones, desórdenes alimenticios, entre otros). A la fecha se han realizado variados intentos para prevenir estas reapariciones de las respuestas condicionadas pero ninguno de ellos ha resultado definitivo. Dentro de estos intentos podemos mencionar que la extinción masiva (800 ensayos) ha logrado prevenir el efecto de renovación (Tamai y Nakajima, 2000; Denniston, Chang, y Miller, 2002) al igual que la presencia de claves de recuperación durante la extinción (Brooks y Bouton, 1994).

Referencias

- 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 para optar al grado de Doctor en Psicología, Departamento de Psicología, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Betancourt, R., Dominichetti, J., Martínez, G., y Miguez, G. (2005). El rol de la extinción en el fenómeno de la reinstalación de la tolerancia asociativa al etanol desde el enfoque pavloviano. Ponencia presentada en el XXX Congreso Interamericano de Psicología, Buenos Aires, Argentina.
- Brooks, D. (2005). Alcohol ataxia tolerance: Extinction cues, spontaneous recovery and relapse. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 141-153.
- Brooks, D., 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 Process*, 20, 366-379.
- Bouton, M.E. (1994). Conditioning, remembering and forgetting. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20, 219-231.
- Bouton, M.E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning and Memory*, 11, 485-494.
- Bouton, M.E., García-Gutiérrez, A., Zilsky, J., y Moody, E.W. (2006). Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse. *Behavior Research and Therapy*, 44, 983-994.
- Bouton, M.E., y King, D.A. (1983). Contextual control of the extinction of conditioned fear: Tests for associative value of the context. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 9, 248-265.
- Chelonis, J., Calton, J., Hart, J., y Schachtman, T. (1999). Attenuation of the renewal effect by extinction in multiple contexts. *Learning and Motivation*, 30, 1-14.
- Crombag, H.S., y Shaham, Y. (2002). Renewal of drug seeking by contextual cues after prolonged extinction in rats. *Behavioral Neuroscience*, 116, 169-173.
- Crowell, C.R., Hinson, R.E., y Siegel, S. (1981). The role of conditional drug response in tolerance to the hypothermic effect of ethanol. *Psychopharmacology*, 73, 51-54.
- Dafters, R., Hetherington, M., y McCartney, H. (1983). Blocking and sensory preconditioning effects in morphine analgesic tolerance: Support for a pavlovian conditioning model of drug tolerance. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 35b, 1-11.
- Denniston, J., Chang, R., y Miller, R. (2003). Massive extinction treatment attenuates the renewal effect. *Learning and motivation* 34, 68-86.
- Goodison, T., y Siegel, S. (1995). Tolerance to naloxone-induced suppression of intake learning and cross-tolerance to cholecystokinin in rats. *Behavioral Neuroscience*, 109, 455-465.
- Graña, J., y Carroble, J. (1991). Condicionamiento clásico en la adicción. *Psicothema*, 3(1), 87-96.
- Gunther, L., Denniston, J., y Miller, R. (1998). Conducting exposure treatments in multiple contexts can prevent relapse. *Behavior, Research and Therapy*, 36, 75-91.
- Inostroza, M., y Laborda, M. (2003). *El contexto como modulador de la asociación entre las claves pre-droga y el efecto atáxico del etanol en ratas*. Memoria para optar al título de psicólogo, Departamento de Psicología, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Larson, S., y Siegel, S. (1998). Learning and tolerance to the ataxic effect of ethanol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 61, 131-142.
- Lê, A.D., Poulos, C.X., y Cappell, H. (1979). Conditioned tolerance to the hypothermic effect of ethyl alcohol. *Science*, 206, 1109-1110.
- Lê, A.D., Quan, B., Juzytch, W., Fletcher, P.J., y Shaham, Y. (1998). Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats. *Psychopharmacology*, 135, 169-174.
- MacRae, J.R., y Siegel, S. (1997). The role of self-administration in morphine withdrawal in rats. *Psychobiology*, 25, 77-82.
- Neumann, D.L., Lipp, O.V., y Cori, S.E. (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, 385-394.
- Ramos, B., y Siegel, S. (2002). Applying laboratory research: Drug anticipation and the treatment of drug addiction. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 10, 162-183.
- Ramos, B., Siegel, S., y Bueno, J.L. (2002). Occasion setting and drug tolerance. *Integrative Physiological y Behavioral Science*, 37, 165-177.
- Siegel, S. (1999). Glucose enhancement of tolerance to morphine and ethanol in rats. *Psychobiology*, 27, 372-376.
- 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.
- Siegel, S., y Larson, S.J. (1996). Disruption of tolerance to the ataxic effect of ethanol by a novel stimulus. *Pharmacology, Biochemistry and behavior*, 55, 125-130.
- Tamai, N., y Nakajima, S. (2000). Renewal of formerly conditioned fear in rats after extensive extinction training. *International Journal of Comparative Psychology*, 13, 137-147.
- Thomas, B.L., Larsen, N., y Ayres, J.J.B. (2003). Role of context similarity in ABA, ABC and AAB renewal paradigms: Implications for theories of renewal and for treating human phobias. *Learning and Motivation*, 34, 410-436.
- Trujillo, H., De la Fuente, E., y Vila, J. (1995). Hiperalgia condicionada ante estímulos contextuales de la heroína: especificidad temporal de la abstinencia. *Psicothema*, 7(3), 499-511.
- Trujillo, H., Oviedo-Joekes, E., y Vargas, C. (2006). Compensatory and mimetic conditioned responses to effects of heroin in addicted persons. *Psicothema*, 18(1), 59-65.
- Walter, T.A., y Riccio, D.C. (1983). Overshadowing effects in the stimulus control of morphine analgesic tolerance. *Behavioral Neuroscience*, 97, 658-662.
- White, A., Roberts, D., y Best, P. (2002). Context-specific tolerance to the ataxia effects of alcohol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72, 107-110.