

Efectos del aislamiento en la adultez sobre el dolor y la frustración

Lucas Cuenya, Sandro Fosachecha, Alba Mustaca* y Giselle Kamenetzky

IDIM – Universidad de Buenos Aires – CONICET, Argentina.

Los animales que viven aislados en la adultez presentan indicadores conductuales de estrés crónico, ansiedad e hipoalgesia. Si bien existe una amplia gama de tratamientos que evidencian las relaciones entre la frustración, el dolor y la ansiedad, pocos trabajos estudiaron el efecto que podría tener el aislamiento en la adultez sobre las respuestas de los animales ante la devaluación de incentivos. Se evaluaron ratas aisladas (Aislados) y agrupadas (Agrupados) a partir de los 60 días de edad en la sensibilidad al dolor con la prueba de la placa térmica (PT) y en el efecto de reforzamiento parcial sobre el contraste sucesivo negativo consumatorio (ERP-CSNc). En el ERP-CSNc dos grupos de animales (Aislados y Agrupados) recibieron una fase de precambio con ensayos bajo un Programa de reforzamiento continuo (RC, consumo de 32% de solución azucarada) y otros dos grupos (Aislados y Agrupados) en uno de reforzamiento parcial (RP, 50% reforzados con 32% de solución azucarada y 50% no reforzados). En la fase de postcambio los cuatro grupos recibieron soluciones de sacarosa al 4%. Se midió el tiempo que el animal permanecía en contacto con el bebedero (TB). Las ratas aisladas mostraron hipoalgesia en la PT. En el ERP-CSNc, tanto las ratas aisladas como las agrupadas entrenadas en RP mostraron el mismo grado de mayor persistencia de TB durante la fase de postcambio, respecto de los entrenados bajo RC. Estos resultados se discuten en función de trabajos previos y de los posibles mecanismos implicados.

* **Agradecimientos:** Este trabajo fue parcialmente financiado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Agencia Nacional de Promoción de Científica y Tecnológica y UBACYT-UBA. Agradecemos los comentarios de los revisores anónimos que contribuyeron a mejorar el manuscrito original. La **correspondencia** concerniente a este artículo deberá ser remitida a Alba Mustaca, Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA), Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM-CONICET), Av. Combatientes de Malvinas 3150, 1427-Buenos Aires, Argentina. E-mail: albamustaca@gmail.com

Los factores sociales constituyen una de las principales fuentes de estrés en humanos. Por ejemplo, éstos son vulnerables al ostracismo o a la exclusión social. Ser socialmente ignorado o excluido involucra situaciones en las cuales se priva a las personas de refuerzos sociales, y es considerado una causa de frustración y estrés en humanos. El ostracismo se expresa de diferentes maneras, como el confinamiento, el exilio o el destierro, o a través de señales más sutiles como el silencio o el rechazo, el retiro del saludo o el contacto visual (Kamenetzky et al., 2009). Numerosos estudios muestran que el aislamiento aumenta la ansiedad y trae aparejados problemas de salud. Se halló que las personas socialmente excluidas presentan reacciones de depresión, ansiedad, sentimientos de soledad y desamparo (Williams, Cheung y Choi, 2000). Además, Eisenberger, Jarcho, Lieberman y Nalebuff (2006) realizaron un estudio centrado en la relación entre la exclusión social (*distress social*) y la percepción del dolor (*distress físico*) debido a la evidencia de que existiría cierto solapamiento entre los circuitos neurales involucrados en ambos procesos. En un experimento que implicaba excluir a los sujetos a la participación de un juego de pelota con una computadora, hallaron que los individuos con mayor sensibilidad al dolor físico tenían también mayor sensibilidad a la exclusión social.

Las investigaciones con animales no humanos corroboran y amplían lo hallado en humanos. Los animales aislados en la adultez presentan indicadores conductuales (ver Morgan y Tromborg, 2007) y neuroendocrinos de estrés crónico, como un incremento de la corticosterona y leptina y un decremento de la prolactina y de la hormona de crecimiento en plasma sanguíneo (Perelló, Chacon, Cardinali, Esquifito y Spinedi, 2006). En un experimento, Botelho, Estanislau y Morato (2007) encontraron que el aislamiento incrementa la ansiedad en ratas adultas, evaluada en un laberinto en cruz elevado (LCE). Se compararon las respuestas de sujetos alojados por 14 días en jaulas de 6 animales, con respecto a distintas condiciones de alojamiento, y encontraron que los animales aislados exploraban significativamente menos los brazos abiertos. El aislamiento altera también otros parámetros, como el umbral de sensibilidad al dolor, generando una menor respuesta a estímulos nociceptivos o hipoalgesia en ratas (e.g., Coudereau, Monier, Bourre y Frances, 1997; Tuboly, Benedek y Horvath, 2008).

Otras fuentes de estrés o ansiedad son los eventos que provocan una violación de las expectativas apetitivas o frustración. Ésta se define conceptualmente como el estado fisiológico, cognitivo y comportamental que se desencadena cuando a los sujetos se les devalúa sorpresivamente la calidad o cantidad de un reforzador apetitivo en presencia de una

expectativa de reforzadores de mayor magnitud (Amsel, 1992). Numerosos estudios conductuales, farmacológicos y neurofisiológicos evidencian el carácter aversivo de estos eventos (ver Mustaca et al., 2005), y sugieren que el estado asociado a los mismos presenta características similares a las respuestas de miedo o ansiedad (Gray y McNaughton, 2000) y al dolor físico (ver Papini y Dudley, 1997).

Existen varios métodos para estudiar los mecanismos de la frustración en ratas. El *contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc)* consiste en exponer a los animales al consumo de una sustancia preferida (e.g., 32% de agua azucarada), durante días sucesivos (fase de precambio) y luego cambiarla a una menos preferida (e.g., 4%; fase de postcambio). Se mide el consumo o el tiempo que los animales están en contacto con el bebedero (TB), y se compara a estos animales con sujetos controles que siempre recibieron la sustancia de menor magnitud (Flaherty, 1996). El efecto de contraste negativo o frustración se infiere por una disminución abrupta y transitoria del TB en los sujetos experimentales durante los primeros ensayos de la devaluación de la solución, en comparación con los animales controles. En la extinción consumatoria (Ec), el refuerzo se omite completamente y la ratas responden con una disminución abrupta del TB acompañada de una mayor ambulación y elevación en dos patas, comparada con ratas que siempre estuvieron sin refuerzo (e.g., Mustaca, 2001; Mustaca et al., 2009).

Se encuentra una amplia gama de tratamientos con drogas y conductuales que afectan las respuestas ante la devaluación u omisión del incentivo y que evidencian las relaciones entre la frustración, el dolor físico y la ansiedad. Por ejemplo, la morfina (4 y 8 mg/kg), un agonista del sistema opioide, atenuó el contraste (Rowan y Flaherty, 1987). Pellegrini, Wood, Daniel y Papini (2005) hallaron que el naloxone (2 mg/kg), un antagonista de los receptores opioides, administrado antes de los ensayos 11 y 12, produjo un incremento de la supresión del consumo en el CSNc. Se halló un efecto similar pero menos intenso con el naltrindole (1 mg/kg), un antagonista del receptor δ -opioide. Además, el DPDPE (24 μ g/kg), un agonista del receptor δ -opioide, atenuó el contraste cuando se administró antes del ensayo 11, pero no cuando se inyectó antes del ensayo 12 (Wood, Daniel y Papini, 2005). Se halló que la intensidad del CSNc y los umbrales de percepción del dolor correlacionan negativamente cuando la prueba se aplica inmediatamente después del segundo ensayo del CSNc (Mustaca y Papini, 2005). Estos resultados sugieren que los estímulos que provocan dolor somático disparan los mismos mecanismos neurofisiológicos que los eventos que constituyen una devaluación u omisión de incentivos. De este modo, los estudios sobre la frustración pueden ser un buen modelo de

“dolor psicológico” o de “dolor social” cuando se trata de la exclusión social en humanos (ver Mustaca et al., 2005; Eisenberg, y Liberman, 2004).

En relación con la ansiedad, la administración previa de agentes ansiolíticos como el etanol (Becker y Flaherty, 1982; Kamenetzky, Mustaca y Papini, 2008), el diazepam (Mustaca, Bentosela y Papini, 2000), el midazolam (Flaherty et al., 1990), el envejecimiento del sujeto (Bentosela, D’Ambros, Mustaca y Papini, 2006) y el estrés neonatal (Ruetti, González Jatuff, Justel, Torrecilla y Mustaca, 2010) atenúan el CSNc.

El efecto de reforzamiento parcial sobre el CSNc (ERP-CSNc) es un tratamiento conductual que atenúa el CSNc. El procedimiento es similar al efecto de reforzamiento parcial en la extinción (ERPE), a excepción de que se miden respuestas consumatorias y que se evalúa a los animales ante la devaluación del reforzador (e.g., 32% a 4%) y no ante la extinción. Durante una primera fase, los animales reciben soluciones azucaradas en un programa de reforzamiento continuo (RC, e.g., 32% de solución azucarada en todos los ensayos) o de reforzamiento parcial (RP, 50% de ensayos reforzados y 50% no reforzados). En la segunda fase se disminuye el reforzador (e.g., 4% de solución azucarada). Los animales del grupo RP muestran una atenuación del CSNc respecto de los controles que se denomina ERP-CSNc (Pellegrini, Muzio, Mustaca y Papini, 2004). El ERP-CSNc se atenúa o desaparece si antes de los ensayos no reforzados los animales reciben administraciones de drogas ansiolíticas (Pellegrini et al., 2004) o de etanol (Kamenetzky, Mustaca y Papini, 2008). Estos resultados, al igual que el efecto de reforzamiento parcial en la extinción (ERPE), se explican en relación con la Teoría de la Frustración de Amsel (1992). Las respuestas emocionales anticipatorias del no refuerzo (conflicto y ansiedad) en presencia del reforzador durante los ensayos de la fase de precambio se contracondicionan, generando persistencia durante la fase de extinción o de devaluación del reforzador. Es condición necesaria que los animales reaccionen con respuestas de ansiedad en los ensayos no reforzados durante el programa de RP para que se produzca el proceso de contracondicionamiento. Por consecuencia, cuanto menor ansiedad o emocionalidad tengan los animales ante los ensayos no reforzados, menor será el ERPE y el ERP-CSNc.

Un aspecto escasamente estudiado es si las condiciones de aislamiento en las distintas etapas de la ontogenia afectan a la respuesta de frustración. Si como se mencionó anteriormente, el estado asociado con la frustración presenta características similares a las respuestas de miedo o ansiedad y al dolor físico, y las condiciones de alojamiento mostraron que modulan las respuestas de ansiedad y dolor, podrían también regular las respuestas ante la devaluación de incentivos. Se realizaron pocos estudios

que exploraron este problema. Shanab y Ralph (1979) compararon a ratas machos aisladas o agrupadas de a 6 desde el día 22 de su nacimiento en un contraste sucesivo negativo instrumental (CSNi) y en el ERPE, usando el corredor lineal y la velocidad de recorrido como variable dependiente. No hallaron un efecto de la condición de alojamiento sobre el CSNi. Sin embargo, solamente las ratas aisladas mostraron el ERPE. Los autores interpretaron que la crianza en grupo produjo una disminución de la emocionalidad o ansiedad de los animales, razón por la cual los sujetos en esa condición no mostraron un ERPE. Estos resultados son acordes con investigaciones actuales, en las cuales se encuentra que líneas endocriadas de baja ansiedad (ratas Romanas de alta evitación) tampoco muestran el ERPE en procedimientos instrumentales (Gómez et al., 2008). Por otra parte en nuestro laboratorio, Cuenya, Fosachea, Mustaca y Kamenetzky (en consideración) mostraron que las ratas aisladas presentaron una menor persistencia en una Ec y mayor ansiedad en el LCE que las agrupadas, pero un CSNc similar.

Los principales objetivos de este trabajo fueron evaluar las relaciones entre el ERP-CSNc y la percepción del dolor en animales aislados o agrupados durante la adultez. En función de la teoría de Amsel (1992) y de los resultados mencionados anteriormente, si el aislamiento provoca un incremento de la ansiedad, se espera que estos animales tengan hipoalgesia y un mayor ERP-CSNc (un menor contraste negativo) en comparación con los animales que permanecieron agrupados.

Adicionalmente se evaluará: a) la respuesta de los animales utilizando un protocolo de ERP-CSNc más corto que el realizado por Kamenetzky et al. (2008; 14 ensayos en la fase de pre-cambio en vez de 20), y b) la respuesta de los sujetos aislados y agrupados en el programa de RC con más ensayos durante la fase de pre-cambio que el realizado por Cuenya et al. (en consideración, 14 ensayos en vez de 10).

MÉTODO

Sujetos. Se utilizaron 41 ratas machos adultas, cepa Wistar, criadas en el bioterio del Instituto de Investigaciones Médicas “Dr. Alfredo Lanari”, Universidad de Buenos Aires – CONICET. Los animales tuvieron libre acceso al agua y comida hasta los 75 días de edad. Su peso *ad libitum* variaba entre 258 g y 417 g. Luego fueron privados de alimento al 80-90% de su peso *ad libitum*, condición que se mantuvo durante el resto del experimento. Los animales estuvieron alojados bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luz desde las 07:00 h) y fueron entrenados

diariamente entre las 12:00 h y 17:00 h. Los niveles de temperatura se mantuvieron constantes a lo largo de todo el experimento en 23°C.

Aparatos

Placa Térmica (PT). Consistió en una plancha de aluminio de 25 cm x 30 cm que se calentaba de forma homogénea ($51.5^{\circ}\text{C} \pm 0.1$), y se encontraba cubierta en sus bordes por un acrílico con un alto de 35 cm. Este aparato fue construido en el Laboratorio de Instrumental y Medición de la Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires.

Cajas de condicionamiento. Para el entrenamiento en el ERP-CSNc se utilizaron 5 cajas de condicionamiento (Med Associates), de 30 cm de frente, 24 cm de profundidad y 24 cm de alto de piso a techo. Sobre una pared lateral, había un hueco de 5 cm de ancho, 5 cm de alto y 3.5 cm de profundidad, ubicado a 1 cm por sobre el piso. El tubo de vidrio del bebedero se insertó en el orificio desde fuera de la caja, sobresaliendo aproximadamente 2 cm dentro de la misma. Cuando el animal introducía su cabeza en el área del bebedero, interrumpía un haz de luz que, comunicado con un ordenador, registraba el tiempo de contacto con el bebedero (TB) por medio del programa MED-PC (en unidades de 0.01s).

Como reforzadores se utilizaron soluciones azucaradas de 32% y 4% (p/v), preparadas con azúcar comercial diluida en agua. Específicamente se pesaba 32 o 4 gramos de azúcar y se agregaba en el recipiente agua de la canilla hasta llegar a 100 ml.

Procedimiento

Condición de alojamiento. Cuando los animales alcanzaron los 60 días de edad, se asignaron a dos condiciones contrabalanceando el peso y las camadas: agrupados y aislados. Los agrupados se colocaron en jaulas de 44 cm de largo, 32 cm de ancho y 22 cm de alto. Cada jaula alojaba a 5 animales con pesos similares y de distinta camada. Los animales aislados se colocaron en jaulas individuales de 28 cm de largo, 26 cm de ancho y 22 cm de alto, que les permitía tener contacto visual, olfativo y auditivo con otras ratas. Todas las jaulas eran metálicas con rejas, con una cama de viruta que se cambiaba dos veces por semana y se encontraban ubicadas en un mismo cuarto. A los 76 días de edad a las ratas se las privó de alimento con un protocolo similar al utilizado por Shanab y Ralph (1979), en el cual se les permitía tener acceso al alimento de una a tres horas diarias hasta que alcanzaron el 80-90% de su peso *ad libitum* (205 - 399 g).

ERP-CSNc. Comenzó a los 90 días de edad de los animales. Antes del comienzo del entrenamiento los animales se pre expusieron a las soluciones azucaradas (32% o 4% según correspondiese) por 40 min en sus jaulas- hogar para evitar posibles efectos de neofobia. La fase de precambio consistió en 14 ensayos. Los grupos del programa de reforzamiento continuo agrupados (Agrupados RC, $n=10$), y continuo aislado (Aislados RC, $n=11$) tuvieron acceso a una solución azucarada al 32% durante todos los ensayos de precambio, mientras que los grupos de reforzamiento parcial agrupados (Agrupados RP, $n=10$) y parcial aislados (Aislados RP, $n=10$) se expusieron a un 50% de ensayos reforzados (R, solución al 32%), y no reforzados (N, bebedero vacío). La secuencia de ensayos del programa de reforzamiento parcial fue la misma para todos los sujetos: R-N-R-R-N-N-R-N-R-N-N-R-N-R. En la fase de postcambio, todos los animales tuvieron acceso a una solución azucarada al 4% durante 7 ensayos. Cada ensayo comenzaba cuando se colocaba al animal dentro de las cajas de condicionamiento y se presionaba una palanca dentro de las mismas que accionaba el contador de TB y duraba 5 min contados a partir de que el animal interrumpía por primera vez el haz de luz del bebedero. Cuando finalizaba el ensayo, automáticamente se apagaba la luz que iluminaba las cajas, se retiraba a los animales y se los colocaba en sus cajas hogar.

Prueba del PT. 48 horas después de finalizar el entrenamiento anterior se administró la prueba de PT. Cada animal se colocaba sobre la superficie de aluminio y se registraba con un cronómetro el tiempo en segundos que tardaba en lamerse la pata trasera (tiempo de latencia, TL). Entre los ensayos se removían las heces y orina con una toalla de papel y se limpiaba el aparato con un trapo húmedo para homogeneizar los olores. Para evitar que se produzca un daño tisular, se estableció el tiempo máximo de la prueba en 60 seg. Si en ese lapso el animal no emitía la conducta, se lo extraía del aparato y se registraba 60 seg. como el TL.

Análisis de Datos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15, y se fijó el nivel de significación estadística alpha en .05. Para el análisis de los datos del TB se utilizaron modelos mixtos de análisis de la varianza (Alojamiento x Programa de reforzamiento x Ensayos). Los datos de la fase de precambio y de postcambio se analizaron por separado. Para el análisis de los datos de la PT se utilizaron análisis de la varianza (2x2) con Alojamiento y Programa de reforzamiento como factores intersujeto. Para establecer relaciones entre dolor somático y frustración se realizaron correlaciones de Pearson entre PT y TB.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ERP-CSNc. La Figura 1 muestra el promedio de TB en función de los ensayos y de los grupos.

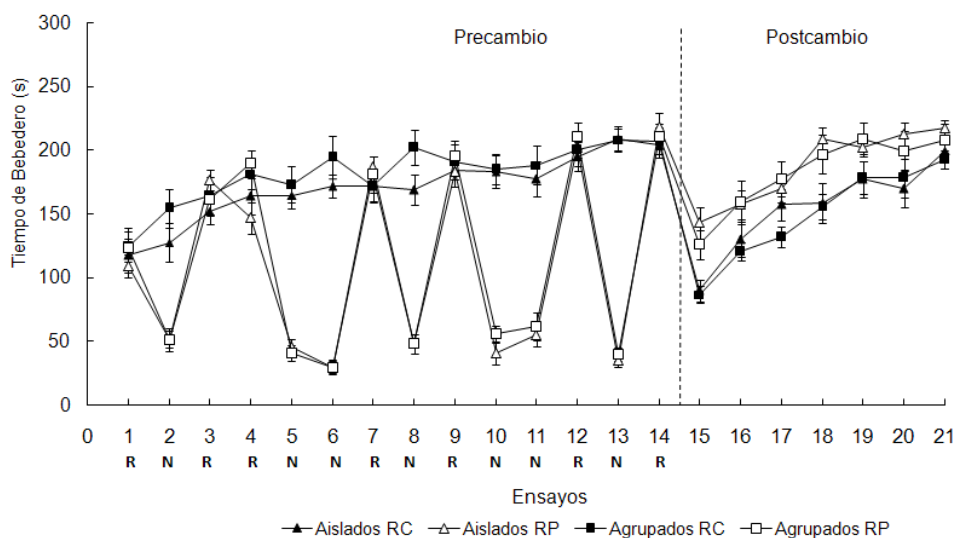


Figura 1. Tiempo de bebedero medio (\pm ETM), en función del programa de reforzamiento (RC o RP) para cada condición de alojamiento (Aislados o Agrupados durante la adultez). Ver debajo de la figura a qué grupo pertenece cada línea. Fase de precambio: R- N: Ensayos reforzados con 32% de solución azucarada (R) o con el bebedero vacío (N) para los grupos Aislados RP y Agrupados RP. Los grupos aislados RC y Agrupados RC recibieron todos los ensayos reforzados con 32% de solución azucarada. Fase de postcambio: todos los grupos se expusieron a 4% de solución azucarada.

Se observa que durante la fase de precambio todos los animales aumentaron el TB durante los ensayos R, y que los grupos de RP disminuyeron abruptamente la respuesta durante los ensayos N. En la fase de postcambio se observa que los sujetos se comportaron diferencialmente en función del programa de reforzamiento previo pero con independencia de la condición de alojamiento. Estas observaciones se confirmaron con los análisis estadísticos. Un ANOVA mixto realizado sobre los ensayos

reforzados del precambio con Alojamiento, Programa de reforzamiento (factores intersujeto) y Ensayos (7 ensayos, medidas repetidas) como factores, arrojó un efecto principal de Ensayos, $F(6,216) = 42.90$, $p < .01$, sin efectos significativos de los factores intersujeto ni de sus interacciones ($p > .1$). Un Anova realizado sobre los ensayos no reforzados mostró que los animales agrupados no se diferenciaron de los aislados en su tiempo de contacto con el bebedero ($p > .1$). Estos análisis indican que la condición de alojamiento no afectó la respuesta consumatoria en la fase de precambio. La fase de postcambio mostró efectos significativos en el factor Programa de reforzamiento, $F(1,36) = 11.23$, $p < .01$, y en el factor Ensayos, $F(6, 216) = 76.54$, $p < .01$, mientras que el factor Alojamiento y las interacciones de los factores no mostraron efectos significativos ($p > .1$). Los animales entrenados bajo un programa de RP mostraron menor CSNc que los entrenados en RC. Para determinar hasta qué ensayo hubo efecto del programa de reforzamiento, se realizaron análisis de varianza para cada ensayo. El programa de reforzamiento mostró efecto significativo durante los 6 primeros ensayos (todas las comparaciones con $p < .05$), desapareciendo en el ensayo 7.

PT. Un ANOVA realizado con Alojamiento x Programa de Reforzamiento arrojó efectos significativos en el factor Alojamiento, $F(1,36) = 8.22$, $p < .007$, y no significativos en Programa de Reforzamiento y en la interacción Alojamiento x Programa de Reforzamiento ($p > .1$). La Figura 2 muestra el promedio de TL en función de la condición de alojamiento de los grupos.

Se observa que los animales aislados tienen hipoalgesia comparados con los agrupados, reflejado por una mayor latencia en la respuesta. Estos resultados indican que las condiciones de alojamiento modificaron las respuestas ante el dolor, generando una menor sensibilidad al estímulo nociceptivo o hipoalgesia en los sujetos aislados. En la Tabla 1 se encuentran los coeficientes de correlación entre el TL y el TB para cada condición experimental, en el último día de precambio y los tres primeros de postcambio. Ninguna de las correlaciones resultaron significativas ($p > .1$).

En síntesis, los principales resultados de esta investigación muestran que las ratas expuestas a un programa de RP mostraron una menor supresión consumatoria que los animales expuestos a un programa de RC, independientemente de la condición de alojamiento que tuvieron durante la adultez (aislados o agrupados), aún cuando los animales aislados exhibieron hipoalgesia en relación con los agrupados.

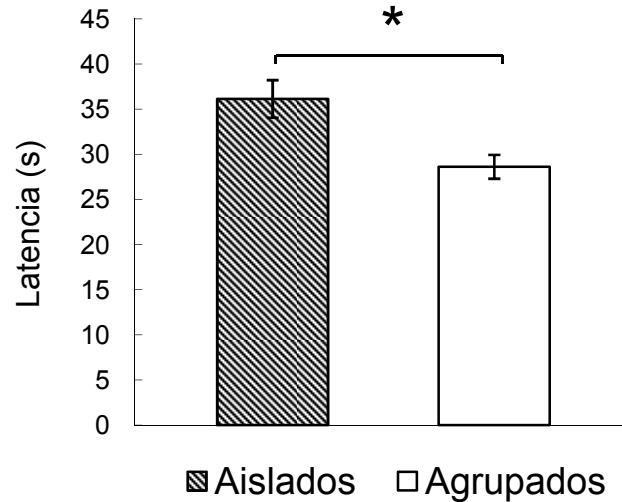


Figura 2. Latencia media (\pm ETM) en segundos de la primera lamida de pata trasera en la prueba de la Placa Térmica, para cada condición de alojamiento (Aislados o Agrupados durante la adultez). (*): $p < .05$.

Tabla 1. Coeficientes de correlación R de Pearson (R) entre el tiempo de latencia (en seg.) en la Placa Térmica y el tiempo de bebedero en el último día de precambio y los tres primeros días de postcambio del ERP-CSNc, para cada condición experimental. RC: programa de reforzamiento continuo, RP: programa de reforzamiento parcial, n = número de sujetos. Ninguna correlación es significativa.

		Pre 14	Post 1	Post 2	Post 3
Agrupados RC	R	-.225	.263	.028	.046
	n	11	11	11	11
Agrupados RP	R	-.410	.017	.368	.038
	n	10	10	10	10
Aislados RC	R	.338	.005	.096	-.197
	n	9	9	9	9
Aislados RP	R	-.146	-.337	-.354	-.355
	n	10	10	10	10

DISCUSIÓN GENERAL

Desde el punto de vista metodológico, la existencia de ERP-CSNc con una fase de precambio más corta que el utilizado en estudios anteriores (e.g., Kamenetzky et al., 2008) permite que las investigaciones con el ERP-CSNc se puedan realizar con este método, lográndose una ejecución más económica y práctica con igual validez.

La ausencia de diferencia en los programas de RC entre las condiciones de alojamiento, tanto en la fase de precambio como en la de postcambio replica lo hallado en un experimento de CSNc (Cuenya et al., en consideración), lo que da mayor validez teórica a estos resultados.

Los resultados más novedosos de este experimento muestran que el ERP-CSNc no presenta diferencias entre sujetos aislados vs. agrupados, aunque los animales aislados presentaron hipoalgesia en la prueba de PT. La ausencia de efecto de las condiciones de alojamiento en el ERP-CSNc es diferente a lo hallado por Shanab y Ralph (1979). Ellos encontraron que solamente los sujetos aislados tuvieron el ERPE. La falta de ERPE en los sujetos agrupados sería una consecuencia de la baja ansiedad o emocionalidad de estos animales durante los ensayos N de la fase de precambio evitando que se produjera un proceso de contracondicionamiento (ver Introducción). Existen varias diferencias entre ese trabajo y el presentado. En primer lugar, en el estudio de Shanab y Ralph (1979), los animales se colocaban en forma grupal o aislada a partir del destete, a los 22 días de edad. En cambio, en este experimento, el aislamiento comenzó en la adultez, a partir de los 60 días de edad. Esta diferencia podría ser importante, ya que el estrés provocado por el aislamiento temprano en la tercera y cuarta semana de vida puede alterar de forma perdurable respuestas conductuales y neuroendocrinas de un modo específico. Por ejemplo, se halló que el aislamiento temprano disminuye las conductas de interacción social en la adultez (Hol, Van den Berg, Van Ree y Spruijt, 1999), incrementa la secreción serotoninérgica en el núcleo accumbens y produce una mayor densidad del receptor CRF2 (factor de liberación de corticotropina) en el núcleo de rafe dorsal (Lukkes, Summers, Scholl, Renner y Forster, 2009), ambos correlatos neuroendocrinos de un incremento del nivel de estrés. También se ha documentado que la crianza en aislamiento produce una hiperactividad dopaminérgica, expresada tanto en una mayor secreción basal de dopamina, como en una mayor secreción ante la administración de *d*-anfetamina (Hall et al., 1998). En la bibliografía revisada estos resultados no se documentaron en animales aislados durante la adultez y pueden ser la razón de los resultados diferentes entre este experimento y el de Shanab y Ralph (1979).

En segundo lugar, mientras el trabajo de Shanab y Ralph (1979) consistía en una tarea de tipo instrumental, en nuestro experimento el procedimiento fue consumatorio. La devaluación u omisión del incentivo evaluadas en respuestas instrumentales y consumatorias no siempre arriban a resultados similares (e.g., Sastre, Lin y Reilly, 2005, ver Mustaca et al., 2009) y difieren en cuanto a los mecanismos de memoria implicados (ver Papini, Wood, Daniel y Norris, 2006).

En tercer lugar, Shanab y Ralph (1979) encuentran diferencias sobre el efecto del RP sobre la extinción, mientras que en el experimento presente se evaluó el efecto del RP sobre la devaluación del incentivo (32% a 4% de solución azucarada). En un trabajo previo no se hallaron diferencias en el CSNc pero sí en la Ec en función de la condición de alojamiento de las ratas adultas (Cuenya et al., en consideración). El gradiente de aversión y ansiedad desarrollada por los sujetos está en relación directa con la discrepancia entre sus expectativas y el incentivo recibido, siendo mayor en la extinción y menor en la devaluación de reforzadores (e.g., Mackintosh, 1974). Es posible que las condiciones de alojamiento en la adultez no se hayan diferenciado en los procedimientos que involucran devaluación del incentivo (CSNc, CSNi y ERP-CSNc) pero sí en situaciones de omisión del refuerzo (Ec y ERPE), porque es necesario que el evento de frustración presente una discrepancia máxima (e.g., de 32% a 0). Esta hipótesis se puede probar en ratas aisladas o agrupadas usando un diseño del efecto de reforzamiento parcial en la Ec (Mustaca, Freidin y Papini, 2002). Los futuros experimentos deberán evaluar cuál de estas conjeturas puede explicar mejor los resultados hallados.

En cuanto a la hipótesis dolor = frustración, los resultados de estos experimentos no la apoyan. La hipoalgesia hallada en los animales aislados replica lo que encontraron otros autores (e.g., Coudereau, Monier, Bourre y Frances, 1997; Naranjo y Fuentes, 1984; Tuboly, Benedek y Horvath, 2008). De esto se infiere que el método de aislamiento empleado fue efectivo para la alteración de variables emocionales y fisiológicas que permitieron alterar los umbrales sensoriales del dolor, pero no para provocar cambios en respuesta a la devaluación de incentivos. Es posible que esta discrepancia se deba a los parámetros utilizados y/o a las medidas evaluadas más que a una diferencia en los mecanismos activados por la frustración y el dolor. Teniendo en cuenta las reflexiones realizadas en los párrafos anteriores, tal vez una discrepancia máxima entre el reforzador obtenido y el esperado pueda hallar una relación entre el dolor somático y la frustración.

Por otra parte, los trabajos sobre devaluación de incentivos en ratas se realizan con los animales alojados en jaulas individuales con el objetivo de controlar mejor su peso. Los resultados de esta investigación permiten

generalizar lo hallado en ratas aisladas a los animales agrupados, una condición más natural en la vida de los mamíferos. Desde esta perspectiva, esta investigación añade una mayor validez ecológica a los procedimientos de CSNc tradicionales.

ABSTRACT

Effects of isolation on adulthood on pain and frustration. Animals isolated in adulthood present behavioral indicators of chronic stress, anxiety and hypoalgesia. While there is a wide range of treatments that demonstrate the relationship between frustration, pain and anxiety, there are few studies of the effect of isolation in adulthood on the devaluation of incentives. Isolated (ISO) and grouped (Group) rats from 60 days of age were evaluated on the hot plate test (HP) and the effect of partial reinforcement on consummatory successive negative contrast (ERP-cSNC). In the ERP-cSNC, two groups of animals (ISO- Group) were given a preshift phase under a continuous reinforcement schedule (CR, 32% consumption of sugar solution) and two other groups (ISO- Group), under a partial reinforcement schedule (PR, 50% reinforced and unreinforced 32%); in postshift phase all groups received a 4% solution. Goal tracking time was measured. ISO rats showed hypoalgesia in HP. In the ERP-CSNC, both ISO and Group rats trained in PR showed greater persistence of goal tracking time during the postshift phase. These results are discussed considering previous research and the possible mechanisms involved.

REFERENCIAS

- Amsel, A. (1992). *Frustration theory*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Becker, H. C. y Flaherty, C. F. (1982). Influence of ethanol on contrast in consummatory behavior. *Psychopharmacology*, 77, 253-258.
- Bentosela, M., D'Ambros, M.A., Mustaca, A.E. y Papini, M.R. (2006). Consummatory successive negative contrast in young and middle-aged rats. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6 (3), 291-300
- Botelho, S., Estanislau, C. y Morato, S. (2007). Effects of under- and overcrowding on exploratory behavior in the elevated plus-maze. *Behavioural Processes*, 74, 357-362.
- Coudereau, J.P., Monier, C., Bourre, J.M. y Frances, H. (1997). Effect of isolation on pain threshold and on different effect of morphine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21, 997-1018.
- Cuenya, L., Fosachecha, S.E., Mustaca, A.E y Kamenetzky, G. (en consideración). Effects of Isolation in Adulthood on Frustration and Anxiety. *International Journal of Comparative Psychology*.
- Eisemberger, N., Jarcho, J., Lieberman, M y B. (2006). An experimental study of shared sensitivity to physical pain and social rejection. *Pain*, 126, 132-138.
- Eisenberg, N.I. y Liberman, M.D. (2004). Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain. *Trends in Cognitive Science*, 8, 294-300.
- Flaherty, C. F. (1996). *Incentive relativity*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

- Flaherty, C. F., Grigson, P. S., Demetrikopoulos, M. K., Weaver, M. S., Krauss, K. L. y Rowan, G. A. (1990). Effect of serotonergic drugs on negative contrast in consummatory behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 36 (4), 799-806.
- Gómez, M.J, de la Torre, L., Callejas-Aguilera, J.E., Lerma-Cabrera, J.M., Rosas, J.M., Escarabajal, M.D., Agüero, Á., Tobeña, A., Fernández-Teruel, A. y Torres, C. (2008). The partial reinforcement extinction effect (PREE) in female Roman high-(RHA-I) and low-avoidance (RLA-I) rats. *Behavioural Brain Research*, 194, 187-192.
- Gray, J.A y McNaughton, N. (2000). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. New York: Oxford University Press.
- Hall, F.S., Humby, T., Wilkinson, L.S.y Robbins, T.W. (1996). The Effects of Isolation-Rearing on Sucrose Consumption in Rats. *Physiology & Behavior*, 62 (2): 291-297.
- Hall, F.S., Wilkinson, L.S., Humby, T., Inglis, W., Kendall, D.A., Marsden, C.A. y Robbins, T.W. (1998). Isolation Rearing in Rats: Pre- and Postsynaptic Changes in Striatal Dopaminergic Systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 59 (4), 859-872.
- Hol, T., Van den Berg, C.L., Van Ree, J.M. y Spruijt, B.M. (1999). Isolation during the play period in infancy decreases adult social interactions in rats. *Behavioural Brain Research*, 100, 91-97.
- Kamenetzky, G. V., Cuenya, L., Elgier, A. M., López Seal, F., Fosachecca, S., Martin, L. y Mustaca, A. E. (2009). Respuestas de frustración en humanos. *Terapia Psicológica*, 27, 191-201.
- Kamenetzky, G.V., Mustaca, A.E. y Papini, M.R. (2008). An analysis of the anxiolytic effects of ethanol on consummatory successive negative contrast. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 26,135-144.
- Lukkes, J.L., Summers, C.H., Scholl, J.L., Renner, K.J. y Forster, G.L. (2009). Early life social isolation alters corticotropin-releasing factor responses in adult rats, *Neuroscience*, 158, 845-855.
- Mackintosh, N. J. (1974). *Psychology of animal learning*. New York: Academic Press.
- Morgan, K.N. y Tromborg, C.T. (2007). Sources of stress in captivity. *Applied Animal Behaviour Science*, 102, 262-302.
- Mustaca, A. (2001). *Frustración: Efectos inmunológicos y agonísticos*. Tesis doctoral. Universidad de San Luis, Argentina.
- Mustaca, A. E., Bentosela, M. y Papini, M. R. (2000). Consummatory successive negative contrast in mice. *Learning y Motivation*, 31, 272-282.
- Mustaca, A., Bentosela, M., Pellegrini, S., Ruetti, E., Kameninsky, G. y Cuello, M. (2005). Aportes para la comprensión de la frustración. En: *Las Ciencias del Comportamiento en los albores del Siglo XXI*". Compilación: Jorge Vivas. Editorial Universidad Nacional de Mar del Plata. Argentina, 313-322.
- Mustaca, A.E., Bentosela, M., Ruetti, E., Kamenetzky, G., Cuenya, L., Justel, N., Lopez Seal, F., Fosachecca, S. y Papini, M. (2009). Similitudes y discrepancias en dos modelo animales de frustración. En: *Investigación en Ciencias del Comportamiento. Avances Iberoamericanos*. Ed: Richaud, M.C. y Moreno, J.E. Argentina, Buenos Aires: CIIPME-CONICET, 921-940.
- Mustaca, A, Freidín, E. y Papini, M. (2002). Extinction of Consummatory Behavior in Rats. *International Journal of Comparative Psychology*, 2002, 15, 1-10.
- Mustaca, A. E. y Papini, M. (2005). Consummatory Successive Negative Contrast Induces Hypoalgesia. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 333-339.

- Naranjo, J.R. y Fuentes, J.A. (1984). Association between hipoalgesia and hypertension in rats after short-term isolation. *Neuropharmacology*, 24 (2), 167-171, 1985.
- Papini, M.R. y Dudley, R.T. (1997). Consequences of Surprising Reward Omissions. *Review of General Psychology*, 1 (2), 175-197.
- Papini, M.R., Wood, M., Daniel, A.M. y Norris, J.N. (2006). Reward Loss as Psychological Pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6 (2), 189-213.
- Pellegrini, S., Muzio, R.N., Mustaca, A.E. y Papini, M.R. (2004). Successive negative contrast after partial reinforcement in the consummatory behavior of rats. *Learning and Motivation*, 35, 303-321.
- Pellegrini, S., Wood, M., Daniel, A.M. y Papini, M.R. (2005). Opioid receptors modulate recovery from consummatory successive negative contrast. *Behavioural Brain Research*, 164, 239-249.
- Perelló, M., Chacon, F., Cardinali, D.P., Esquifino, A.I. y Spinedi, E. (2006). Effect of social isolation on 24-h pattern of stress hormones and leptin in rats. *Life Sciences*, 78, 1857-1862.
- Rowan, G.A. y Flaherty, C.F. (1987). Effect of morphine on negative contrast in consummatory behavior. *Psychopharmacology*, 93, 51-58.
- Ruetti, E., González Jatuff, A., Justel, N., Torrecilla, M. y Mustaca, A. (2010). Estrés neonatal y frustración. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 42(2), 279-288.
- Sastre, A., Lin, J-Y. y Reilly, S. (2005). Failure to obtain instrumental successive negative contrast in tasks that support consummatory successive negative contrast. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 229-241.
- Shanab, M.E. y Ralph, L. (1979). Negative contrast and partial reinforcement effects as a function of crowded rearing conditions in the rat. *The Journal of General Psychology*, 100, 13-26.
- Tuboly, G., Benedek, G. y Horvath, G. (2008). Selective disturbance of pain sensitivity after social isolation. *Physiology y Behavior*, 96 (1): 18-22.
- Williams, K. D., Cheung, C. K. T. y Choi, W. (2000). Cyberostracism: effects of being ignored over the internet. *Journal of Personality and Social Psychology*, 79, 748-762.
- Wood, M., Daniel, A. M., y Papini, M. R. (2005). Selective effects of the delta opioid receptor agonist DPDPE on consummatory successive negative contrast. *Behavioral Neuroscience*, 119, 446-454.
- Wood, M.D., Norris, J.N, Daniel, A.M. y Papini, M.R. (2008). Trial-selective effects of U50,488H, a k-opioid receptor agonist, on consummatory successive negative contrast. *Behavioural Brain Research*, 193, 28-36.

(Manuscrito recibido: 6 Abril 2010; aceptado: 15 Junio 2010)