

## “Siento un dolor en el alma”: ¿metáfora o realidad?

Mustaca, Alba Elisabeth<sup>\*a</sup>

<sup>a</sup> Lab. de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA-IDIM - CONICET). Cahesis- FPCH - Universidad Abierta Interamericana (UAI).

### Psicología Comparada y Cognición Animal

#### Resumen

En este trabajo se presentarán investigaciones con modelos animales y humanos que indagan sobre la existencia de paralelismos conductuales, fisiológicos y neurales entre el dolor físico y su anticipación (miedo y ansiedad) y el dolor psicológico y social y su anticipación (pérdida total o parcial de incentivos o cambios negativos para acceder a ellos). La mayor parte de las evidencias confirman que los efectos conductuales y mecanismos psicofisiológicos y neurales de ambos fenómenos son análogos, aunque algunas investigaciones recientes no muestran una completa identidad.

Palabras claves:

Dolor Físico; Dolor Psicológico y Social; Mecanismos Neurales.

#### Abstract

In this paper we present research with animal and human models that probe the existence of parallels behavioral, physiological and neural between physical pain (fear and anxiety) and social and psychological pain (total or partial loss of incentives or negative changes to access them). The bulk of evidence confirms that the neural and psychophysiological mechanisms of both phenomena are similar, although some recent research not shows complete identity.

Key Words:

Physical Pain; Psychological and Social Pain, Neural Mechanisms.

Recibido el 1 de Marzo de 2013; Recibida la revisión el 13 de Abril de 2012; Aceptado el 27 de Abril de 2013.

#### 1. Introducción

Muchas veces los poetas, los filósofos y el lenguaje popular suelen adelantarse al conocimiento científico. En este sentido, las experiencias de pérdida, alejamiento o decepciones fueron relacionadas con el dolor, ansiedad, miedo, bronca, agresividad, deseos de morir, enfermedades y hasta con la muerte. En el tango Mi noche triste, Contursi (1917) expresa el abandono de su amada diciendo “dejándome el alma herida y espina en el corazón”, en Sus ojos se cerraron (Lepera y Gardel, 1935) Gardel nos emociona al cantar “¿Cómo me duele y se ahonda mi herida?”. ¿Existen datos empíricos que muestren una identidad funcional y neural entre esa suerte de dolor psicológico producido por las pérdidas o decepciones y el provocado por un dolor somático? La psicología y las neurociencias tienen procedimientos para evaluar las respuestas ante el dolor somático

aplicando estímulos aversivos (castigo) y la anticipación a ellos (condicionamiento aversivo clásico e instrumental). También existen métodos para evaluar las respuestas ante las omisiones o devaluaciones de incentivos y su anticipación (efectos paradójicos del reforzamiento o efectos de contraste negativo) que puede considerarse un modelo de frustración. Con estos antecedentes, se pueden utilizar distintos métodos para responder a las preguntas anteriores, entre ellas evaluar: 1) si las respuestas conductuales ante la frustración son análogas a las que son consecuencia de la aplicación de estímulos aversivos o su anticipación; 2) si las estructuras cerebrales de ambos fenómenos se solapan. Esto se puede lograr mediante lesiones cerebrales, estudios con resonancia magnética funcional, mediciones activación de neuronas específicas, etc., y

\* Enviar correspondencia a: Mustaca, A.E.  
E-mail: albamustaca@gmail.com

3) evaluar si determinadas drogas provocan efectos similares en ambas situaciones. Todos estos procedimientos se pueden combinar entre sí y, aunque aún no hay una respuesta definitiva, las publicaciones desde la década de los 50 mostraron un fuerte paralelismo entre ambos fenómenos.

En este trabajo presentaré algunas investigaciones que muestran, con modelos animales y humanos, evidencia sobre paralelismos conductuales, fisiológicos y neurales entre el dolor físico y el miedo y la ansiedad provocados por aplicación de estímulos nociceptivos y situaciones que incluyen el retiro total o parcial de incentivos. Particularmente me concentraré en los trabajos que muestran relaciones entre el sistema opioide y las áreas cerebrales que correlacionan con el dolor físico y la devaluación u omisión completa de reforzadores positivos.

## 2. Definiciones del dolor

Las personas aprenden el significado de la palabra dolor a través de sus experiencias y de su cultura. El dolor tiene múltiples causas, características anatómicas y fisiopatológicas y variadas interrelaciones con aspectos psicológicos y culturales. Dado que es una experiencia subjetiva, existen numerosas definiciones del dolor y ellas pueden ser confusas. En la Vigésima segunda edición del Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española el dolor (del latín dolor, -ōris) se define como: 1) sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior y 2) sentimiento de pena y congoja. Melzack y Cassey (1968) lo definen como una experiencia perceptiva tridimensional con una vertiente sensorial (discriminativa), afectiva (motivacional) y cognitiva (evaluativa). Una de las definiciones más aceptadas es la de la Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP, sigla en inglés). La consideran como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial o descrito en términos de dicho daño. El concepto tiene varios elementos, tales como que es una emoción negativa y, si bien enfatiza la presencia de daño tisular, deja lugar a otras clases de dolor. Para facilitar la comunicación, la IASP clasificó al dolor en muchas categorías. La que nos interesa es que menciona el *dolor psicógeno*, que surge como consecuencia de padecimientos de origen psíquico. Incluye los que aparecen en las neurosis (histeria, estados obsesivos compulsivos, estado de ansiedad e hipocondrías), en la psicosis (esquizofrenia en forma de alucinaciones) y especialmente en los

trastornos afectivos. Aunque se refiere a casos de estados relacionados con diagnósticos psiquiátricos, en el dolor psicogénico podrían incluirse a los provocados por pérdidas o decepciones, aunque no necesariamente impliquen la presencia de una patología.

Finalmente Papini (comunicación personal) distingue 3 tipos de dolor: el físico, el psicológico y el social. El dolor físico es una experiencia multidimensional que surge como secuencia de la presentación de estímulos nociceptivos y/o su anticipación por experiencias previas. En los modelos experimentales con animales no humanos los procedimientos incluyen aplicación de estímulos aversivos periféricos (e.g., choques eléctricos en las patas u otras partes del cuerpo), problemas gástricos inducidos (e.g., aplicación de rayos X o inyecciones de Cloruro de Litio) o aplicaciones subcutáneas de sustancias que provocan irritación o inflamación (e.g., inyecciones de formalina en las patas). Los organismos aprenden a anticipar los eventos aversivos asociándolos con los estímulos que los antecedieron (e.g., condicionamiento aversivo clásico e instrumental). Las respuestas a señales que anticipan el dolor físico se las conceptualizan como miedo o ansiedad. La presentación de estas señales provoca distintas respuestas condicionadas que, dependiendo de los organismos, tipo de estímulo, intensidad, forma de presentación, contexto, etc. pueden ser análogas u opuestas (e.g., respuestas compensatorias) a las que provoca la presentación del estímulo aversivo (e.g., escape, evitación, agresión, hipoalgesia o hiperalgesia, alteraciones inmunológicas, enfermedades, etc.).

El dolor psicológico se refiere a los cambios emocionales, comportamentales, psicofisiológicos y cerebrales que ocurren cuando los animales se exponen a omisiones, devaluaciones o impedimentos para alcanzar incentivos que esperaban recibir, en función de las experiencias previas (e.g., Mustaca et al, 2005; Mustaca et al, 2007; Papini, Wood, Daniel, & Norris, 2006). La diferencia con el dolor físico es que en este caso no hay aplicación de estímulos aversivos, por lo que se elimina su componente sensorial. El dolor psicológico depende principalmente de la discrepancia que detectan los animales entre una clase de reforzamiento que anticipan recibir por aprendizajes previos, con el que obtienen en el presente. Si el reforzador que se presenta es de menor calidad o cantidad que el esperado se produce un "efecto de frustración", y si es mayor, un efecto de "euforia o elación". Las investigaciones sobre este tema se

encuadran tradicionalmente dentro de la teoría de la frustración o efectos paradójicos del reforzamiento (Amsel, 1958), de la decepción (Spencer, 1899), de los efectos de contraste o relatividad de los incentivos (Flaherty, 1996) o de la omisión sorpresiva de reforzadores (OSR, Papini, 1997). La frustración se define como un estado del organismo que se desencadena ante la devaluación, omisión o inaccesibilidad inesperada o sorpresiva de un reforzador positivo. En términos de Amsel, la primera reacción ante el cambio del reforzador se denomina frustración primaria, lo que provoca respuestas análogas a la presentación de estímulos aversivos, mientras que cuando se anticipa por señales contextuales, se denomina frustración secundaria y trae aparejadas conductas, emociones y respuestas neurofisiológicas semejantes a la ansiedad, el miedo y el estrés. Al igual que en el condicionamiento aversivo, cuya reacción depende de la intensidad, magnitud y tipo de presentación de los estímulos aversivos, las reacciones a la frustración dependen la discrepancia entre el reforzador obtenido y el esperado, factores motivaciones, experiencias previas, etc.

El dolor social se refiere la reacción desencadenada ante el rechazo, la exclusión, separación o eventos de pérdida que involucra a conspecíficos (e.g., Einsenberg & Liberman, 2004), aunque también se podrían incluir las relaciones interespecíficas (e.g., pérdida o enfermedad de una mascota). El dolor social se puede anticipar a través de estímulos ambientales, que algunos autores la definen como amenaza social (e.g., MacDonald & Leary, 2005) y en la clínica como ansiedad social o fobia social. Para estudiar estos fenómenos se emplean diversos procedimientos de psicología social, combinado con evaluación de las áreas cerebrales, respuestas psicofisiológicas, gestos y cambios en el rostro ante la situación y respuestas verbales (ver Kamenetzky et al, 2009). Desde el punto de vista teórico y empírico la distinción entre el dolor psicológico y el social no se justifica del todo, ya que en ambos casos se trata de situaciones de pérdida o devaluación de incentivos, sean reforzadores primarios o secundarios (e.g., alimento o dinero) o sociales. En este trabajo consideraré tanto al dolor psicológico como al social dentro de una misma clase.

### 3. Breve recorrido de los primeros estudios sobre frustración

Pavlov (1927), describió la extinción de un condicionamiento apetitivo (omisión completa del

reforzador) como una respuesta aprendida que se debilita más o menos lentamente cuando se deja de reforzar. Más adelante, Hull (1943) usó el término frustración para referirse al procedimiento de colocar una barrera física que le impedía al animal acceder inmediatamente al refuerzo en un laberinto, provocando una disminución en su velocidad de carrera. Sugirió que en esa preparación se formaba una inhibición interna parecida a la extinción que lentificaba la respuesta. Ambos autores solamente percibieron las consecuencias que esos procedimientos provocaban en la respuesta aprendida.

Tinklepaugh (1928) fue uno de los primeros investigadores en describir otras respuestas asociadas al cambio en la respuesta clásica o instrumental cuando variaba la calidad del refuerzo. Trabajó con monos usando diseños de respuesta demorada. En uno de sus experimentos, los monos observaban que la experimentadora ocultaba una banana o una lechuga debajo de uno de tres platos. Luego de un intervalo de retención, en el cual se interponía una puerta guillotina entre los platos y el animal, se levantaba la puerta y el mono podía acceder al refuerzo levantando el plato correspondiente. Después de varias sesiones, durante el intervalo de retención, se cambiaba la banana por un trozo de lechuga. Tinklepaugh describe con detalle las distintas reacciones del animal ante el cambio: miraba la lechuga pero no la tomaba, volvía a mirar alrededor de la taza, al suelo, a la otra taza, debajo o alrededor de él, giraba la cabeza hacia el observador y gritaba con aparente enojo y luego se alejaba dejando la lechuga intacta, etc. Cuando los mismos monos predecían la existencia de la lechuga, la ingerían sin inconveniente. Tinklepaugh definió como *decepción* a todas esas reacciones conductuales. Más recientemente, Watanave (1996) realizó experimentos similares a monos a los cuales les medía la actividad de neuronas específicas de la corteza prefrontal dorsolateral. Mostró que había una activación de neuronas específicas para cada clase de reforzador, que los más preferidos provocaban mayor activación y que ellas se activaban no sólo cuando lo observaban, sino también ante estímulos asociados a ellos y durante el intervalo de retención. Cuando encontraban un reforzador distinto al esperado, se disparaba una mayor activación de las neuronas durante un minuto o más, mientras que cuando encontraban el que anticipaban, la activación no se presentaba. Watanave sugirió que estas respuestas pueden considerarse como parte del sustrato neural de la expectativa.

Elliot (1928), en un estudio con ratas en un laberinto, observó que cuando se les cambiaba el alimento de uno preferido a otro no preferido, corrían más lento comparado con controles que siempre recibían el menos preferido. Crespi (1942) halló resultados similares cambiando de mayor a menor cantidad de alimento (e.g., 10 pellets a 1). Cuando cambiaba los refuerzos de grandes a pequeños en un corredor lineal, bajaban abruptamente la velocidad de recorrido, pero cuando pasaban de un refuerzo pequeño a uno grande, la aumentaban, comparados con sus respectivos grupos controles. A estas respuestas la llamó *efectos de depresión* y de *elación* respectivamente. Miller y Stevenson (1936), observaron que en los ensayos de extinción los animales se “agitaban”, hacían movimientos vigorosos e irregulares, aumentaban la velocidad seguidas por paradas precipitadas, corrían e iban para atrás, hacían movimientos laterales de cabeza e intensos olfateos. De modo semejante, Skinner (1938) describió que durante el curso de la extinción, las ratas tenían períodos intermitentes de fuertes presiones de la palanca seguidas de supresión, obteniendo resultados similares con palomas: caminaban alrededor de la tecla, emitían sonidos, batían las alas y mostraban otras respuestas que llamó emocionales (Skinner, 1953). En niños pequeños, Sears y Sears (1940) observaron que había una relación directa entre la intensidad de llanto del bebé y la cantidad de leche que había consumido antes de que se le interrumpiera su ingestión abruptamente sacándole el biberón. Concluyeron que la fuerza de la reacción a la frustración variaba directamente con la intensidad de la respuesta frustrada (e.g., a mayor cantidad de leche consumida mayor era la reacción cuando le sacaban el biberón). Marquis (1943) agregó que la interrupción de la alimentación también llevaba a los bebés a un aumento en la actividad general y en los movimientos de la cara hacia el lugar del alimento.

Amsel (1958) desarrolló la teoría de la frustración considerando que el estado provocado por la pérdida o cambios sorpresivos en la presentación de incentivos es similar al dolor y la ansiedad, como se explicó en el apartado anterior. Kornosky (1964), por su parte, sugirió que los estímulos aversivos o los asociados a ellos (e.g., castigo) y la omisión o devaluación de reforzadores apetitivos o los asociados a ellos (e.g., extinción, contraste negativo) provocaba estados emocionales análogos. Gray (1987) propuso la hipótesis miedo = frustración al sostener que el dolor físico y el miedo activa los mismos circuitos neurobiológicos que

la frustración. Más recientemente, Gray y McNaughton (2000) modifican esa hipótesis, apoyada por datos empíricos, sugiriendo la existencia de componentes comunes pero no idénticos.

Estos fenómenos se estudian en diversas especies, aunque por razones prácticas la más utilizada es la rata de laboratorio. En los modelos animales, la omisión de un estímulo apetitivo puede involucrar la eliminación total del reforzador apetitivo (extinción), la reducción parcial de su magnitud (contraste cuantitativo), el cambio de un alimento preferido a uno menos preferido (contraste cualitativo), la reducción en la tasa del reforzamiento (contraste conductual), un cambio de un reforzador no preferido a otro más preferido (contraste anticipatorio), o la interposición de una barrera entre el sujeto y el reforzador. Los instrumentos utilizados son en muchos casos los mismos que se usan para el estudio del aprendizaje, especialmente cuando se utilizan modelos animales (e.g., corredor lineal, laberintos, cajas de condicionamiento, campo abierto, etc. En la mayoría de los casos como reforzadores apetitivos se utilizan alimentos sólidos o líquidos de distinta cualidad o cantidad, y las variables dependientes que se miden son la velocidad de recorrido y otras respuestas del sujeto que varían en función del cambio del reforzador, comparado con controles que no son expuestos a esos cambios sorpresivos. En función de la respuesta que se mide se clasifican en instrumentales o clásicas (velocidad de recorrido, errores en un laberinto, palanqueo) o consumatorios (consumo, lamidos o tiempo de contacto con el bebedero). En la mayoría de estas preparaciones están involucrados mecanismos emocionales. Una excepción lo constituye el contraste conductual y el anticipatorio (e.g., Flaherty & Rowan, 1985).

En las investigaciones con humanos los diseños involucran reforzadores en general no alimenticios, como juguetes, puntos en juegos, dinero, impedimentos para realizar alguna tarea o exclusión social (ver Kamenetzky et al, 2009).

#### **4. Paralelismos conductuales y fisiológicos entre el dolor físico y el psicológico**

Tanto la presentación de estímulos apareados con choques eléctricos como los que lo están a una devaluación del incentivo, potencian en ratas el reflejo de salto provocado por un ruido (Brown, Kalish, & Farber, 1951; Wagner, 1963). En el condicionamiento de evitación y escape, los animales escapan del lugar donde recibieron choques eléctricos o lo evitan cuando

se presenta un estímulo condicionado previamente con el estímulo. Del mismo modo, los animales escapan del lugar en el cual se omitió o se devaluó el refuerzo y de los estímulos asociados a ellos (e.g., Adelman & Maatch, 1956; Daly, 1969).

Se halló que las ratas emiten olores específicos ante la omisión de reforzadores apetitivos al igual que ante la presentación o anticipación de estímulos aversivos (e.g., McHorse & Ludvigson, 1966; Spear & Spitzer, 1966; Eslinger & Ludvigson, 1980). Collerain y Ludvigson (1972, 1977) también hallaron que las ratas escapan, saltando a otra caja, de lugares donde otras recibieron ensayos de extinción.

Cuando las ratas y los ratones reciben choques eléctricos o están en condiciones de estrés social emiten ultrasonidos de 20-30 kHz. (e.g., Brudzynski & Ociepa, 1992). Se encontraron resultados similares en ratas expuestas a la extinción instrumental (e.g., Amsel, Radek, Graham & Letz, 1977), y en bebés (e.g., Lewis, Alessandri & Sullivan, 1990). Mast, Fagen, Rovee-Collier y Sullivan (1980) mostraron que los bebés lloraron y gritaron cuando tuvieron una experiencia de contraste negativo en el cual móviles de 10 maderas coloreadas pasaban de 6 a 2 o de 10 a 2, siendo las respuestas más intensas cuando la discrepancia del cambio era mayor (e.g., de 10 a 2 móviles). En otro trabajo, Kramer y Rosenblum (1970) mostraron que el 36% de los bebés de 1 año lloró y mostró signos de estrés cuando se interponía una barrera transparente entre ellos y un objeto coloreado.

Existe una teoría clásica que sostiene que, al igual que la presentación de estímulos aversivos, la frustración provoca agresión (Dollard, Dobb, Miller, Mower, & Sears, 1939). Esto se vio confirmado en varios estudios. Bajo programas de extinción los animales suelen desplegar respuestas agresivas si hay congéneres en la situación (e.g., Azrin, Hutchinson & Hake, 1966; Davis & Donenfeld, 1967; Gallup, 1965; Ulrich & Azrin, 1962). Dantzer, Arnone y Mormone (1980) hallaron lo mismo en chanchitos de Guinea. Más recientemente Vindas, Folkedal, Kristiansen, Stien, Braastad, et al. (2012) mostraron que los salmones del atlántico respondían con agresividad hacia sus congéneres cuando se presentaba un estímulo previamente apareado a la omisión de un reforzador.

En humanos los resultados fueron similares (e.g., Frederiksen & Peterson, 1977; Kamenensky et al., 2009; Nation & Cooney, 1982). En un trabajo reciente, Munyo y Rossi (en prensa) realizaron un estudio con mayor validez ecológica al mostrar que en Uruguay los

delitos aumentaban durante una hora después de terminar un partido de futbol en el cual había perdido el equipo favorito, según las apuestas realizadas por la población. En cambio los delitos disminuían en el mismo período si las apuestas indicaban que iba a perder, pero ganaban y se mantenían constantes si se cumplían las predicciones. Card y Dahl (2011), Gantz, Bradley y Wang (2006), Priks (2010) y Rees y Schnepel (2009) informaron también mayor índice de violencia relacionado con las derrotas en los deportes.

Los resultados fueron opuestos a la teoría frustración-agresión cuando las ratas se expusieron a un contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc). En el CSNc los animales expuestos a la devaluación de una solución azucarada (e.g., 32% a 4%), tienen una disminución abrupta del consumo durante los primeros 3-5 ensayos respecto de los grupos controles que siempre consumieron la solución al 4% (e.g., Flaherty, 1996). Cuando inmediatamente después de la devaluación del incentivo o de su omisión (extinción consumatoria, Ec) los animales se exponen a otro congénere, expresan comportamientos de sumisión y pérdida de la dominancia (Mustaca & Martínez, 2000; Mustaca, Martínez, & Papini, 2000). Estas respuestas fueron similares a las ratas que recibieron choques eléctricos incontrolables (Williams, 1982; Williams & Lierle, 1986).

La respuesta sexual de las ratas se altera ante una variedad de estresores. D'Aquila, Brain y Willner (1994) mostraron que las ratas macho que vivieron aisladas y a estrés por eventos impredecibles tuvieron alteraciones en su respuesta sexual. Se hallaron los mismos resultados cuando se aplicaron estímulos dolorosos, tales como choques eléctricos en la cola o en el flanco o pinzamiento de la cola (Beach & Fowler, 1959; Caggiula, 1972; Caggiula & Eibergen, 1969; Leyton & Stewart, 1996; Retana-Márquez, Salazar, & Velázquez-Moctezuma, 1996). Freidin y Mustaca (2004) hallaron resultados similares en ratas macho en un paradigma de Ec. Las ratas macho se colocaban con una hembra receptiva inmediatamente después del primer ensayo de devaluación del incentivo o después de colocarlas en inmersión en agua fría, contrabalanceando ambos procedimientos (Experimento 1). En ambas condiciones los animales presentaron un déficit en la tasa de eficiencia copulatoria (frecuencia de intromisiones/frecuencia de montas), comparado con sus respectivos grupos controles. En un segundo experimento, al medir la respuesta sexual después del segundo ensayo de Ec, no sólo se replicó el déficit en la

eficiencia copulatoria en los animales bajo Ec, sino que presentaron mayor número de montas. Estos resultados sugieren que los mecanismos implicados durante el primero y segundo día de extinción son diferentes.

Los acontecimientos aversivos regulan la actividad del eje pituitario-adrenal, causando cambios en la liberación de corticosterona, que se manifiesta encontrando mayores niveles en el plasma sanguíneo. La extinción de respuestas apetitivas activó el eje hipotalámico-pituitario-adrenal en ratas (e.g., Coover, Goldmann, & Levine, 1971; Romero, Levine & Sapolsky, 1995), cerdos (Dantzer, Armone, & Mormede, 1980) y cabras (Carbonaro, Friend, Dellmeier, & Nuti, 1992). Lo mismo se observó en ratas en una extinción pavloviana (Coe, Stanton, & Levine, 1983). En la devaluación de los incentivos se hallaron resultados similares en un CSNc (e.g., Flaherty, Becker, & Collier, 1985; Michell & Flaherty, 1998; Pecoraro, Jong, & Dallman, 2009).

Durante la frustración se hallaron alteraciones del sistema nervioso autónomo similares a la ansiedad y el miedo. En humanos se encontró que la extinción instrumental provocó un aumento de la conductancia de la piel (e.g., Germana & Pavlik, 1964; Otis & Ley, 1993; Pittenger & Pavlik, 1989; Tranel, 1983). Ehrlich y Malmo (1967) encontraron una disminución en la tasa cardíaca en ratas cuando cambiaron de un programa de adquisición a uno de extinción y Gentry (1970) y Doob y Kirshenbaum (1973), en humanos, hallaron resultados similares cuando los sujetos recibían estímulos sorpresivos mientras hacían alguna tarea.

Los acontecimientos aversivos provocan activación del sistema simpático adrenal-medular, del eje hipotalámico -pituitario-adrenocortical y otros endocrinos (e.g., Selye, 1946). Estos sistemas afectan numerosos aspectos de la inmunidad debido a que las células del sistema inmunológico tienen receptores para las sustancias secretadas por el sistema nervioso central y por el sistema endocrino y recíprocamente, algunas neuronas del sistema nervioso central tienen receptores para las sustancias secretadas por las células inmunológicas y por el sistema endócrino (ver Mustaca, 2001). Existen numerosas evidencias que muestran que los eventos aversivos y el estrés por pérdidas provocan alteraciones en el sistema inmunológico que pueden provocar mayor vulnerabilidad a contraer enfermedades (ver Mustaca, 2001; Mustaca & Bentosella, 1995). En animales los choques eléctricos incontrolables e impredecibles provocan mayor mortalidad en ratas y ratones a los que se han inoculado células cancerígenas,

no así cuando son controlables (Visintainer et al., 1982, Sklar & Anisman, 1979). Exposiciones impredecibles de estímulos aversivos suprimen la proliferación linfocitaria en humanos (Zakowsky, 1995). Las omisiones o devaluaciones de reforzadores están asociadas a resultados similares. En humanos, hubo supresión linfocitaria en viudos durante el primer mes de la muerte de la esposa y ese efecto se extendió durante aproximadamente 6 meses (Batrop et al., 1977; Schleifer et al., 1983). Los mismos resultados se obtuvieron en mujeres recientemente separadas (Kiecolt-Glaser et al., 1987), en desempleados (Armetz et al., 1987) y en depresivos (Scheleifer & Keller, 1985, 1989), entre otros. Aunque en estos resultados no se pudieron controlar otras variables que pueden afectar a parámetros inmunológicos (e.g., falta de sueño, fatiga, etc.) sugieren que el dolor psicológico o social está influyendo en esos resultados. Estudios más controlados confirmaron esta asociación. La separación social en monos cebus suprime la proliferación linfocitaria (Kling et al., 1992), las gallinas domésticas privadas de alimento y expuestas a una situación en la cual la comida está visible pero no disponible, muestran niveles altos de células heterófilas, que participan para reaccionar rápidamente a las infecciones (Jones, 1989, 1990). Además Mustaca (1999, 2001) mostró que la devaluación del refuerzo en un CSNc está asociada a una inhibición de la proliferación linfocitaria del bazo estimulado con mitógenos y a una disminución en la formación de anticuerpos para células rojas de carnero.

## **5. Participación del sistema opioide en el efecto de frustración**

Otras formas de evidenciar paralelismos entre las dos formas de dolor es estudiar aquellos factores que atenúan el dolor físico y verificar si ocurre lo mismo con omisiones del reforzador. Los receptores opiodes están implicados en la regulación del condicionamiento aversivo (e.g., Baratti, 1987; McNally, 2009; McNally & Akil, 2002; McNally & Cole, 2006). En el mismo sentido, la morfina atenuó el CSNc y el naloxone bloqueó el efecto de la primera (Rowan & Flaherty, 1987). El efecto de CSNc se potenció con administración de naloxone, un agonista opioide (e.g., aumentó la supresión del consumo) cuando los animales pasaron de recibir concentraciones de agua azucarada de 32% a 6% (Pellegrini, Wood, Daniel, & Papini, 2005). Los resultados fueron opuestos cuando a las ratas, en un CSNc, se les administraron U50, 488H, un agonista opioide del receptor K (Wood et al., 2008). En

el mismo sentido, la administración de DPDPE, un receptor agonista  $\delta$ -selectivo del sistema opioide, aplicada antes del primer ensayo de devaluación atenúa el CSNc, pero no lo hace cuando se aplica antes del segundo ensayo. Al contrario, el naltindole, antagonista selectivo del sistema opioide, aumenta el efecto del CSNc cuando se administra antes del primer ensayo, pero no antes del segundo ensayo de devaluación (Pellegrini et al., 2005). Estos resultados sugieren que el subsistema del receptor  $\delta$  está involucrado en la respuesta inicial ante la devaluación del incentivo, mientras que los subsistemas de los receptores  $\mu$  y/o  $\kappa$ -, las otras dos grandes ramas del sistema opioide, la modulan después que adquirieron alguna experiencia con la devaluación del reforzador.

Norris, Pérez-Acosta, Ortega, & Papini (2009) mostraron que la respuesta de escape del contexto donde se devaluó u omitió el reforzador está parcialmente relacionada con el sistema opioide. Hallaron que inyecciones de naloxone (Nlx, 2 mg/kg, i.p.), un antagonista del sistema opioide no selectivo, administrado antes de una Ec, aumentaba la latencia de la respuesta de escape, pero no afectaba el tiempo de contacto con el bebedero durante los 30 segundos antes de la posibilidad de escapar de la caja de condicionamiento.

Otra forma de evaluar la posible superposición del sustrato neural entre el dolor físico y psicológico es averiguar si hay interacción entre ellos, de modo que puede hallarse una alteración en la percepción del dolor físico después de recibir uno psicológico y viceversa. Las ratas muestran hipoalgesia después de la aplicación de una variedad de estresores, tales como aplicación de choques eléctricos (Terman, Lewis, & Liebeskind, 1983), calor en un plato caliente (Hawkranko, Monroe, & Smith, 1994), exposición a predadores naturales (Kavaliers, 1988) y a la novedad (Netto, Siegfried, & Izquierdo, 1987). La participación del sistema opioide en esas respuestas se evidenció al mostrarse que la hipoalgesia se elimina con la administración de antagonistas opioides (e.g., Helmstetter & Bellgowan, 1994). Estos datos sugieren que la devaluación de reforzadores podría provocar alteraciones en la sensación del dolor físico.

Una forma de medir la percepción de dolor en ratas es usar un plato caliente (e.g., 56 grados) que provoca un dolor leve en el animal sin daño tisular, que se manifiesta en el tiempo de latencia que la rata tarda en lamerse las patas o saltar del lugar. Mustaca y Papini (2005) mostraron que la latencia de esas medidas

aumentó (e.g., hipoalgesia) cuando los animales se evaluaban inmediatamente después del segundo ensayo de cambio del reforzador, pero no del primero. Además la hipoalgesia correlacionaba negativamente con el consumo de la solución devaluada, sugiriendo que puede haber diferencias individuales ante la respuesta al dolor físico y psicológico. En otros experimentos, Ortega, Daniel, Davis, Fuchs, & Papini (2011) provocaron dolor periférico al aplicar inyecciones intradérmicas de 1% de formalina en las patas traseras de las ratas antes del primero y segundo ensayo de devaluación CSNc. Los animales que recibieron formalina exhibieron un CSNc más intenso que los que recibieron salina, mientras que los grupos que siempre consumieron la solución devaluada no tuvieron diferencia entre ellos. En estos experimentos se mostraron dos tipos de interacciones entre el dolor psicológico y el físico: 1) atenuación: un estado emocional provoca una respuesta compensatoria reduciendo la otra (e.g., Mustaca & Papini, 2005) y 2) sumación, un estado emocional aversivo aumenta otro del mismo tipo (e.g., Ortega et al., 2011). Existen varias explicaciones posibles a estos resultados, pero todas ellas deben ser evaluadas en futuros experimentos (ver Mustaca & Papini, 2005; Ortega et al., 2011).

Se hallaron resultados similares en humanos expuestos al dolor social y físico. Eisemberger, Jarcho, Lieberman y Nalebuff (2006) realizaron un estudio en el cual los sujetos participaban en un video-juego de pelota con otros dos participantes a los que no veían. En la realidad el juego era una simulación que estaba programado de modo tal que los sujetos experimentales eran o no excluidos del juego. Antes del comienzo del juego a cada sujeto se le medía la percepción de dolor basal colocándole calor no lesivo en el antebrazo (39 y 51 grados centígrados). Los sujetos se dividieron en 3 grupos: 1) se les decía que por dificultades técnicas no podían incluirse en el juego; 2) se los incluía durante todo el juego (2,30 min, inclusión) y 3) después de recibir varios pases de pelota durante 50 segundos dejaban de recibirla durante los siguientes minutos (exclusión). Durante los últimos 30 seg. del juego, los sujetos evaluaban tres estímulos de calor, 1 correspondiente al umbral determinado en la línea de base y los otros por encima y por debajo del mismo. También llenaban un cuestionario donde evaluaban el nivel de estrés experimentado con el juego. Se halló que aquellos sujetos que manifestaron mayor nivel de estrés por la exclusión también mostraron un umbral más bajo de displacer ante el estímulo de calor en la línea de

base.

Los estudios con sujetos humanos aportan información sobre las estructuras cerebrales que están asociadas al dolor mediante técnicas de resonancia magnética funcional y tomografía con emisión de positrones (fMRI y PET, siglas en inglés). Chen (2001) determinó que las estructuras neuroanatómicas que están involucradas en el dolor físico se pueden dividir en tres fases. La primera consiste en el procesamiento de las señales portadoras de la información sensorial del dolor (e.g., sensibilidad al dolor). Incluye al tronco cerebral, el tálamo y la corteza somato sensorial primaria y secundaria. La segunda se refiere al nivel motivacional afectivo que le asigna un valor hedónico a la información aferente (e.g., valor afectivo). Interviene la corteza insular, el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo y la corteza cingulada. La tercera etapa es la evaluación cognitiva (e.g., evaluación del dolor). Interviene la corteza prefrontal, parietal posterior, motora suplementaria y motora primaria. La mayoría de los estudios con humanos mostraron que parte de esas estructuras también se activan con omisiones de reforzadores y con exclusión social. Por ejemplo Abler, Henrik, & Erk (2005), evaluaron la actividad cerebral mediante fMRI en participantes que recibían recompensas por respuestas correctas (€ 1; € 0,20 y € 0). En el 40% de los ensayos correctos se omitía la recompensa anunciada. Se halló que los ensayos de omisión correlacionaron con un aumento de la actividad de la corteza insular derecha, la corteza prefrontal ventral derecha y la corteza cingular anterior (ACC, sigla en inglés). En otro estudio de exclusión social, los sujetos participaban en un video-juego de pelota similar al de Eisenberger et al., (2003), mientras medían la activación cerebral con el fMRI. La activación durante la exclusión fue más alta en el ACC y en la corteza prefrontal ventral derecha que en las condiciones de no exclusión, las mismas que encontró Panksepp (1998) en el distrés provocado por dolor físico (Lieberman & Williams, 2003).

Los estudios de fMRI nos informan sobre la activación cerebral pero no del estado afectivo a que está asociada. Una forma de resolverlo es verificar, en animales no humanos, qué ocurre lesionando las zonas cerebrales que se activan con el dolor en paradigmas aversivos y de omisión de reforzadores. En este sentido, las lesiones de la amígdala, una de las áreas relacionadas con el dolor físico, atenúa el efecto de CSNc. Este resultado se observó con lesiones en el área dorsal de la amígdala (Becker, Jarvis, Wagner, &

Flaherty, 1984).

Las lesiones en el ACC, otra estructura vinculada con el dolor, afectó el proceso de recuperación del CSNc. Las ratas exhibieron una mayor supresión de la respuesta consumatoria durante la primera porción del segundo ensayo, que continuó en los siguientes (Ortega, Uhelski, Fuchs, & Papini, 2011). La función del ACC se documentó en el dolor social con animales no humanos. La vocalizaciones emitidas por ratas infantiles separadas de sus madres desapareció con lesiones en la corteza cingulada (Lauberbaum et al., 2002; MacLean, 1993) y en monos (Kirzinger & Jurgens, 1982). En cambio, la estimulación eléctrica en la misma área aumentó las vocalizaciones de estrés en macacos (e.g., Robinson, 1967) y disminuyó las respuestas afiliativas, como si se hubiera reducido la necesidad de interacción social (Hadland, Rushworth, Goffan, & Passingham, 2003).

## 6. Conclusiones

Después de esta sintética recopilación de datos, el lector puede anticipar una respuesta a la pregunta a la que alude el título. Teniendo en cuenta que el término alma se puede usar como “vida humana” o “Persona, individuo, habitante” según el diccionario de la Real Academia Española (vigésima segunda edición) y sin entrar en otras polémicas, se podría afirmar que la expresión “dolor en el alma”, “herida en el corazón” u otras similares, deja de ser una metáfora para convertirse en un hecho observable y medible. En este artículo se mencionaron algunas de ellas y sugiere que tanto el dolor psicogénico como el físico provocan respuestas conductuales, psicofisiológicas y neurales idénticas, tal como lo afirman las teorías de Amsel (1992), Konorsky (1964) o Gray (1987). Las estructuras cerebrales comunes se deberán buscar en los elementos referidos a las etapas afectivas-motivacionales y cognitivas y no a la primera etapa considerada sensorial, según Chen (2001), ya que no existe un proceso único sensorial subyacente ni al dolor psicológico y ni al físico.

De todos modos, como la búsqueda de conocimiento es incesante, puede ocurrir que la identidad no sea completa porque aún no se encontró un método para detectarla. En ese sentido quiero mencionar una investigación muy sugerente que compara las respuestas conductuales y cerebrales ante estímulos que anticipan choques eléctricos u omisión de reforzadores. Antes se debe recordar que existe una interacción entre los estímulos que anticipan dolor y los



que anticipan la omisión de reforzadores apetitivos. Los estímulos apareados con la omisión de choques eléctricos adquieren la habilidad de inhibir el miedo condicionado y pueden actuar como un reforzador para una respuesta instrumental (Lolordo, 1969), y por otra parte, los apareados con la omisión de alimentos adquiere propiedades aversivas (Amsel, 1958). Pero este paralelismo conductual ¿se ve reflejado en mecanismos neurales idénticos? Prugert, Wheeler, McDannald y Holland (2012) examinaron la activación de neuronas específicas del núcleo central de la amígdala (CeA) en el aprendizaje aversivo de señales apareadas con choques eléctricos y con omisiones de alimento en ratas. Se halló que, como era esperable, tanto los estímulos apareados a la presentación de estímulos aversivos y a la omisión de reforzadores apetitivos adquirieron propiedades aversivas. Además las respuestas de las neuronas del CeA aumentaron su actividad ante ambos estímulos, comparados con controles en que los estímulos no fueron apareados con choques eléctricos ni omisión del reforzador. Sin embargo, el grupo de neuronas del CeA que se activaban diferían según la clase de reforzador al cual había estado apareado. Es decir, se activaban un grupo de poblaciones de neuronas del CeA para los estímulos apareados con choques eléctricos y otro grupo para los apareados con omisiones de reforzadores apetitivos. Esto podría indicar que existen subclases de neuronas en el CeA que se asocian a estados aversivos producidos por la expectativa de recibir choques y otras por la de obtener omisión de refuerzos apetitivos. Este experimento constituye un dato que va en contra de las teorías de la completa identidad entre el dolor psicológico y el físico, aunque no del solapamiento de algunas entidades. Por otra parte revela, a nivel más general, que la identidad en las respuestas conductuales y fisiológicas de distintos eventos no necesariamente está asociada a una respuesta neural idéntica.

### Agradecimiento

Este artículo fue parcialmente financiado por subsidios otorgados por la Agencia de Promoción y Desarrollo de la Secretaría de Ciencia y Técnica, por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y por la Universidad Abierta Interamericana. Agradezco a los revisores anónimos de la revista por los detallados comentarios que realizaron a la primera versión, que contribuyó en gran medida a mejorar la calidad del artículo.

### Referencias

- Abler, B., Walter, H., & Erk, S. (2005). Neural correlates of frustration. *Neuroreport*, 16, 669-672.
- Adelman, H. M., & Maatch, J. L. (1956). Learning and extinction based upon frustration, food reward and exploration tendency. *Journal of the Experimental Psychology*, 52, 311-315.
- Amsel, A. (1958). The role of frustrative nonreward in noncontinuous reward situations. *Psychological Bulletin*, 55, 102-119.
- Amsel, A., Radek, C. C., Graham, M., & Letz, R. (1977). Ultrasound emission in infant rats as an indicant of arousal during appetitive learning and extinction. *Science*, 197, 786-788.
- Amsel, A. (1992). *Frustration theory*. Cambridge, U K, Cambridge University Press. Appleton. Traducción al castellano en Madrid: Alianza, 1984.
- Armetz, B. B., Wasserman, J., Petrini, B., Brenner, S. O., Levy, L., Eneroth, P. et. al. (1987). Immune function unemployed women. *Psychosomatic Medicine*, 49, 3-12.
- Azrin, N. H., Hutchinson, R. R., & Hake, D. F. (1966). Extinction induced aggression. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 9, 191-204.
- Baratti, Carlos M. (1987). The impairment of retention induced by pentylentetrazol in mice may be mediated by a release of opioid peptides in the brain. *Behavioral & Neural Biology*, 48, 183-196.
- Batrop, R., Lazarus, L., Luckhurst, E., Kiloh, L.G., & Penny, R. (1977). Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1, 834-836.
- Beach, F., & Fowler, H. (1959). Effects of situational anxiety on sexual behavior in male rats. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 52, 245-248.
- Becker, H.C., Jarvis, M. F., Wagner, G. C., & Flaherty, Ch. F. (1984). Medial and lateral amygdectomy differentially influences consummatory negative contrast. *Physiology & Behavior*, 33, 707-712.
- Bolles, R.C. (1972). Reinforcement, expectancy, and learning. *Psychological Review*, 79, 394-409.
- Bonica, J. J. (1990). Definitions and taxonomy of pain. En: Bonica J. J. *The management of pain*. 2nd edition. Philadelphia, Lea & Febiger.
- Brown, J. S., Kalish, H. I., & Farber, I. E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *Journal of Experimental Psychology*, 41, 317-328.
- Brown, R. T., & Wagner, A. R. (1964). Resistance to punishment and extinction following training with shock or non reinforcement. *Journal of Experimental Psychology*, 68, 503-507.
- Budzynski, S. M., & Ociepa, D. (1992). Ultrasonic vocalization of laboratory rats in response to handling and touch. *Physiology and Behavior*, 52, 655-660.
- Caggiola, A. R., & Eibergen, R. (1969). Copulation of virgin male rats evoked by painful peripheral stimulation.

- Journal of Comparative Physiology & Psychology*, 69, 414-419.
- Caggiula, A. R. (1972). Shock-elicited copulation and aggression in male rats. *Journal of Comparative Physiology & Psychology*, 80, 393-397.
- Carbonaro, D. A., Friend, T. H., Dellmeier, G. R., & Nuti, L. C. (1992). Behavioral and physiological responses of dairy goats to food tweeting. *Physiology and Behavior*, 51, 303-308.
- Card, D., & Dahl, G. (2011). Family violence and football: the effect of unexpected emotional cues on violent behavior. *Quarterly Journal of Economics*, 126, 103-143.
- Chen, Andrew C. N. (2001). New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human pain. *International Journal of Psychophysiology*, 42, 147-159.
- Coe, C. L., Stanton, M. E., & Levine, S. (1983). Adrenal responses to reinforcement and extinction: Role of expectancy versus instrumental responding. *Behavioral Neuroscience*, 97, 654-657.
- Collerain, I., & Ludvigson, H. W. (1972). Aversion of conspecific odor of frustrative non reward in rats. *Psychonomic Science*, 27, 54-55.
- Collerain, I., & Ludvigson, H. W. (1977). Hurdle jump responding in the rat as a function of conspecific odor of reward and nonreward. *Animal Learning and Behavior*, 5, 177-183.
- Contursi, P. (1917). Mi noche triste. Extraída el 20 de febrero de 2013 de [http://es.wikipedia.org/wiki/Mi\\_noche\\_triste](http://es.wikipedia.org/wiki/Mi_noche_triste)
- Coover, G. D., Goldman, L., & Levine, S. (1971). Plasma corticosterone increased produced by extinction of operant behavior in rats. *Physiology and Behavior*, 6, 261-263.
- Crespi, L. P. (1942). Quantitative variation in incentive and performance in the white rat. *American Journal of Psychology*, 55, 467-517.
- Cuenya, L., Fosachea, S., Mustaca, A.E., & Kamenezky, G. (2012). Effects of Isolation in Adulthood on Frustration and Anxiety. *Behavioural Processes*, 90, 155-160
- Cuenya, L., Fosachea, S., Mustaca, A., & Kamenetzky, G. (2011). Efectos del aislamiento en la adultez sobre el dolor y la frustración. *Psicológica*, 1, 49-63.
- D'Aquila, P. S., Brain, P., & Willner, P. (1994). Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiology & Behavior*, 56, 861-867.
- Daly, H. B. (1969). Learning of a hurdle-jump response to escape cues paired with reduced reward or frustrative non reward. *Journal of Experimental Psychology*, 79, 146-157.
- Daly, H. B. (1974). Reinforcing properties of escape from frustration aroused in various learning situations. *Psychology of Learning and Motivation*, 8, 187-231.
- Daniel, A.M., Ortega, L.A., & Papini, M.R. (2009). Role of the opioid system in incentive downshift situations. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(3), 439-450.
- Dantzer, R., Arnone, M., & Mormone, P. (1980). Effects of frustration on behaviour and plasma corticosteroid levels in pigs. *Physiology and Behavior*, 24, 1-4.
- Davis, H., & Donenfeld, I. (1967). Extinction induced social interaction in rats. *Psychonomic Science*, 7, 85-86.
- Diccionario de la lengua española - Vigésima segunda edición. Extraído el 11 de febrero de <http://lema.rae.es/drae/>
- Dollard, J., Dobb, L. W., Miller, N. E., Mower, O. H., & Sears, R. R. (1939). *Frustration and aggression*. New Haven, CN. Yale University Press.
- Doob, A. N., & Kirshenbaum, H. M. (1973). The effects of arousal of frustration and aggressive films. *Journal of Experimental Social Psychology*, 9, 57-654.
- Ehrlich, D. J., & Malmö, R. B. (1967). Electrophysiological concomitants of simple operant conditioning in the rat. *Neuropsychologia*, 5, 219-235.
- Eisenberger, N., Jarcho, J., Lieberman, M & Nalebuff, B. (2006). An experimental study of shared sensitivity to physical pain and social rejection. *Pain*, 126, 132-138.
- Eisenberger, N. I., & Lieberman, M. D. (2004). Why rejection hurts: A common neural alarm system for physical and social pain. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 294-300.
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302, 290-292.
- Elliott, M. H. (1928). The effect of change of reward on the maze performance of rats. *University of California Publications in Psychology*, 4, 19-30.
- Eslinger, P. J., & Ludvigson, H. W. (1980). Are there constraints on learned responses to odors from rewarded and nonrewarded rats? *Animal Learning and Behavior*, 8, 452-456.
- Flaherty, C. F., Becker, H.C., & Pohorecky, L. (1985). Correlation of corticosterone elevation and negative contrast varies as a function of postshift day. *Animal Learning and Behavior*, 13, 309-314.
- Flaherty, C. F. (1996). *Incentive relativity*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Frederiksen, L. W., & Peterson, G. L. (1977). Schedule-induced aggression in humans and animal: A comparative parametric review. *Aggressive Behavior*, 3, 57-75.
- Freidin, E., & Mustaca, A. (2004). Frustration and sexual behavior in male rats. *Learning & Behavior*, 32, 311-320.
- Gallup, G. G. (1965). Aggression in rats as a function of frustrative non reward in a straight alley. *Psychonomic Science*, 3, 99-100.
- Gantz, W., Bradley S., & Wang, Z. (2006). Televised NFL games, the family, and domestic violence. En A. Raney

- and J. Bryant (Eds.), *Handbook of Sports and Media*, 365–382. Mahwah, N J, Erlbaum.
- García Márquez, G. (1985). *El amor en los tiempos del cólera*. Editorial de la Universidad de Puerto Rico
- Gentry, W. D. (1970). Sex differences in the effects of frustration and attack on emotion and vascular processes. *Psychological Reports*, 27, 383-390.
- Germana, J. J., & Pavlik, W. B. (1964). Autonomic correlates of acquisition and extinction. *Psyconomic Science*, 1, 109-110.
- Gray, J. A. (1987). *The Psychology of fear and stress*. Cambridge, UK, Cambridge University Press.
- Gray, J.A., & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System* (2 ed.). Oxford Psychology Series No. 33). Oxford, Oxford University Press.
- Hadland, K. A., Rushworth, M. F., Goffan, D., & Passingham, R. E. (2003). The effect of cingulate lesions on social behaviour and emotion. *Neuropsychologica*, 41, 919-931.
- Hawkranko, A. A., Monroe, P. J., & Smith, D. J. (1994). Repetitive exposure to the hot plate test produces stress induced analgesia and alters endorphin neuronal transmission within the periaqueductal gray of the rat. *Brain Research*, 667, 283-286.
- Helmstetter, F., & Bellgowan, P. (1994). Hypoalgesia in response on sensitization during acute noise stress. *Behavioral Neuroscience*, 108, 177-185.
- Hull, C. L. (1943). *Principles of Behavior*. New York: Appleton.
- International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of Chronic Pain (1986). *Pain*; S3-S12 y S 216-S221.
- Jacob, N., Norris, J.N, Pérez-Acosta, A.M., Ortega, L. A., & Papini, M. R. (2009). Naloxone facilitates appetitive extinction and eliminates escape from frustration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 94, 81–87.
- Jones, R. B. (1989). Chronic stressors, tonic immobility, and eucyclic responses in the domestic fowl. *Physiology and Behavior*, 46, 439-442.
- Jones, R. B. (1990). Fear fullness and some physiological consequences of chronic distress in the domestic fowl. En D. Balnave, E. F. Annison, R. J. Johnson, M. W. McDonald y B. L. Sheldon (Eds). *Australian poultry science symposium*. Sydney, University of Sydney Press.
- Kamenetzky, G. V., Cuenya, L., Elgier, A. M., López Seal, F., Fosacheca, S., Martin, L., & Mustaca, A. E. (2009). Respuestas de Frustración en Humanos. *Terapia psicológica*, 27, 191-201.
- Kavaliers, M. (1988). Brief exposure to a natural predator, the shot-tailed weasel, induces benzodiazepine-sensitive analgesia in white-footed mice. *Physiology and Behavior*, 43, 187-193.
- Kielcolt-Glaser, J. K., Fisher, L. D., Ogrocki, P., Stout, J. C., Speicher, C. E., & Glaser, R. (1987). Marital quality, marital disruption and immune function. *Psychosomatic Medicine*, 49, 13-34.
- Kirzinger, A., & Jürgens, U. (1982). Cortical lesion effects and vocalization in the squirrel monkey. *Brain Research*, 233, 299-315.
- Kling, A., Glaser, R., Lloyd, R., Tachiki, K., Prince, H., Klimenko, V. et al. (1992). Effects of social separation on immune function and brain neurotransmitters in cebus monkey (C. Apella). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 650, 257-261.
- Konorski, J. (1964). Some problems concerning the mechanism of instrumental conditioning. *Acta Biologiae Experimentalis*, 24: 59-72.
- Konorsky, J. (1967). *Integrative activity of the brain*. Chicago: University of Chicago Press.
- Kramer, Y., & Rosenblum, L. A. (1970). Responses to “frustration” in one-year-old infants. *Psychosomatic Medicine*, 32, 243-257.
- Lauberbaum, J. P., Newman, J. D., Horwitz, A. R., Dubno, J. R., Lydiard, R. B., Hamner, M. B., Bohning, D. E., & George, M. S. (2002). A potential role for the thalamocingulate circuitry in human maternal behavior. *Biological Psychiatry*, 51, 431-445.
- Lepera, A. & Gardel, C. (1935). Sus ojos se cerraron. Extraído el 20 de febrero de 2013 en: [http://www.todotango.com/Spanish/las\\_obras/Tema.aspx?id=sdV73rgH/os=](http://www.todotango.com/Spanish/las_obras/Tema.aspx?id=sdV73rgH/os=)
- Lewis, M., Alessandri, S. M., & Sullivan, M. W. (1990). Violation of expectancy, loss control, and anger expressions in young infants. *Development Psychology*, 26, 745-751.
- Leyton, M., & Stewart, J. (1996). Acute and repeated activation of male sexual behavior by tail pinch: Opioid and dopaminergic mechanisms. *Physiology & Behavior*, 60, 77-85.
- Lolordo V. M. (1969). Positive conditioned reinforcement from aversive situations. *Psychology Bulletin*, 72, 193–203.
- MacDonald, M. R., & Leary, G. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological Bulletin*, 131, 202-223.
- MacLean, P. D. (1993). Perspectives on cingulate cortex in the limbic system. En B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.). *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: A comprehensive handbook* (pp. 1-15). Boston, M. A. Birkhauser.
- Marquis, D. P. (1943). A study of frustration in newborn infants. *Journal of Experimental Psychology*, 32, 123-138.
- Mast, V. K., Fagen, J. W., Rovee-Collier, C. K., & Sullivan, M. W. (1980). Immediate and long-term memory for reinforcement context: The development of learned expectancies in early infancy. *Child Development*, 51, 700-707.

- McHose, J. H., & Ludvigson, H. W. (1966). Differential conditioning with non-differential reinforcement. *Psychonomic Science*, 6, 485-486.
- McNally, G. P., & Akil, H. (2002). Opioid peptides and their receptors. En: K. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, & C. Nemeroff, (Eds) *Neuropsychopharmacology: Fifth generation of progress* (pp. 35-46). New York: Lippincott, Williams, & Wilkins.
- McNally, G. P., & Cole, S. (2006).  $\mu$ -opioid receptors in the midbrain periaqueductal gray regulate predictive error during Pavlovian fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 313-323.
- McNally, G. P. (2009). The Roles of Endogenous Opioids in Fear Learning. *International Journal of Comparative Psychology*, 22, 153-169.
- Melzack, R., & Casey, K. L. (1968): Sensory, motivational, and central control determinants of pain. A new conceptual model. En D. Kenshalo (Ed.): *The skin senses*. Springfield, Charles C. Thomas.
- Miller, N. E., & Stevenson, S. S. (1936). Agitated behavior of rats during experimental extinction and a curve of spontaneous recovery. *Journal of Comparative Psychology*, 21, 205-231.
- Mitchell, C., & Flaherty, C. F. (1998). Temporal dynamics of corticosterone elevation in successive negative contrast. *Physiology and Behavior*, 64, 287-292.
- Mowrer, O. H. (1960). *Learning theory and behavior*. New York: Wiley.
- Munyo, I., & Rossi, M. (en prensa). Frustration, Euphoria, and Violent Crime. *Journal of Economic Behavior and Organization*.
- Mustaca, A. E., & Martínez, C. (2000). Respuestas agonísticas en ratas sometidas a frustración. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 32, 485-504.
- Mustaca, A. E., Martínez, C., & Papini, M. R. (2000). Surprising non reward reduces aggressive behavior in rats. *International Journal of Comparative Psychology*, 13, 91-100.
- Mustaca, A. E., Bentosela, M., Pellegrini, S., Kamenetzky, G., Ruetti E., Lopez Seal, F. et. al. (2007). Avances teóricos y experimentales en el estudio comparado de la frustración. En: *Avances en investigación en ciencias del comportamiento en Argentina*. Editorial de la Universidad del Aconcagua. Tomo II, Cap. 37, 979-1012.
- Mustaca, A. E., Freidin, E., & Papini, M. R. (2002). Extinction of consummatory behavior in rats. *International Journal of Comparative Psychology*, 15, 1-10.
- Mustaca, A., Bentosela, M., Pellegrini, S., Ruetti, E., Kamenensky, G., & Cuello, M. (2005). Aportes para la comprensión de la frustración. En: *Las Ciencias del Comportamiento en los albores del Siglo XXI*, 313-322. Compilación: Jorge Vivas. Editorial Universidad Nacional de Mar del Plata. Argentina.
- Mustaca, A. E., & Martínez, C. (2000). Respuestas agonísticas en ratas sometidas a frustración. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 32, 485-504.
- Mustaca, A. E., & Papini, M. (2005). Consummatory successive negative contrast induces hypoalgesia. *International Journal of Comparative Psychology*, 18, 333-339.
- Mustaca, A. E. (1999). Respuestas rápidas bifásicas inmunológicas por frustración y euforia. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 31, 90-110.
- Mustaca, A. E., Bentosela, M., Ruetti, E., Kamenetzky, G., Cuenya, L., Justel, N. et al. (2009). Similitudes y discrepancias en dos modelos animales de frustración. En: *Recientes desarrollos iberoamericanos en investigación en Ciencias del Comportamiento*. Ed. CIIPME-CONICET. Tomo II, 921-940.
- Mustaca, A. E., Freidin, E. & Papini, M.R. (2002). Extinction of consummatory behavior in rats. *International Journal of Comparative Psychology*, 15, 1-10.
- Mustaca, A. E., Martínez, C., & Papini, M.R. (2000). Surprising nonreward reduces aggressive behavior in rats. *International Journal of Comparative Psychology*, 13, 91-100.
- Mustaca, A. E., & Bentosela, M. (1995). Estados psicológicos, salud y enfermedad. *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana*, 13, 53-57.
- Mustaca, A. E. (2001). Emociones e Inmunidad. *Revista Colombiana de Psicología*, 10, 1-14.
- Nation, J. R., & Cooney, J. B. (1982). The time course of extinction-induced aggressive behavior in humans: evidence for a stage model of extinction. *Learning and Motivation*, 13, 95-112.
- Netto, C. A., Siegfried, B., & Izquierdo, I. (1987). Analgesia induced by exposure to a novel environment in rats: Effect of concurrent and post-training stressful stimulation. *Behavioral and Neural Biology*, 48, 304-309.
- Norris, J. N., Perez-Acosta, A. M., Ortega, L. A., & Papini, M. R. (2009). Naloxone facilitates appetitive extinction and eliminates escape from frustration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 94, 81-87.
- Ortega, L.A., Daniel, A.M., Davis, J. B., Fuchs, P.N., & Papini, M. R. (2011). Peripheral pain enhances the effects of incentive downshifts. *Learning and Motivation*, 42, 203-209.
- Ortega, L.A., Uhelski, N., Fuchs, P. N., & Papini (2011). Impairment of recovery from incentive downshift after lesions of the anterior cingulate cortex: Emotional or cognitive deficits? *Behavioral Neuroscience*, 6, 988-995.
- Otis, J., & Ley, R. (1993). The effects of frustration induced by discontinuation of reinforcement on force of response and magnitude of the skin conductance response. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 31, 97-100.
- Panksepp, J. (1993). Neurochemical control of moods and

- emotions: Aminoacids to neuropeptides. En: M. Lewis y J. M. Haviland (Eds.) *Handbooks of emotions*. New York. Guilford Press.
- Papini, M. R. (2003). Comparative psychology of surprising nonreward. *Brain, Behavior and Evolution*, 62, 83-95.
- Papini, M. R., & Dudley, R. T. (1997). Consequences of surprising reward omissions. *Review of General Psychology*, 1, 175-197.
- Papini, M. R., Wood, M., Daniel, A. M., & Norris, J. N. (2006). Reward Loss as Psychological Pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 6, 189-213.
- Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes*. London: Routledge and Kegan Paul.
- Pecoraro, N., de Jong, H., & Dallman, M.F. (2009). An unexpected reduction in sucrose concentration activates the HPA axis on successive post shift days without attenuation by discriminative contextual stimuli. *Physiology & Behavior*, 96, 651-661.
- Pellegrini, S., Wood, M., Daniel, A. M., & Papini, M. R. (2005). Opioid receptors modulate recovery from consummatory successive negative contrast. *Behavioural Brain Research*, 164, 239-249
- Wood, M. D., Norris, J. N., Daniel, A. M., & Papini, M. R. (2008). Trial-selective effects of U50, 488H, a kappa opioid receptor agonist, on consummatory successive negative contrast. *Behavioural Brain Research*, 193, 28-36.
- Pittenger, D. J. & Pavlik, W. B. (1989). An investigation of the partial reinforcement extinction effect in humans and corresponding changes in physiological variables. *Bulletin of Psychonomic Society*, 27, 253-256.
- Priks, M. (2010). Does frustration lead to violence? Evidence from the Swedish hooligan scene. *Kyklos* 63 (3), 450-460.
- Purgert, R. J., Wheeler, D. S., McDannald, M. A., & Holland, P.C. (2012). Role of Amygdala Central Nucleus in Aversive Learning Produced by Shock or by Unexpected Omission of Food. *The Journal of Neuroscience*, 32, 2461-2472.
- Rees, D. & Schnepel K. (2009). College football games and crime. *Journal of Sports Economics*, 10, 68-86.
- Retana-Márquez, S., Salazar, E. D., & Velázquez-Moctezuma, J. (1996). Effect of acute and chronic stress on masculine sexual behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 39-50.
- Robinson, B. W. (1967). Vocalization evoked from forebrain in Macaca mulatta. *Physiology and Behavior*, 2, 345-354.
- Romero, L. M., Levine, S., & Sapolsky, R. M. (1995). Adrenocorticotropin release: stimulation by frustration and paradoxically by reward presentation. *Brain Research*, 676, 151-156.
- Rowan, G. A., & Flaherty, C. F. (1987). The effects of morphine in the consummatory contrast paradigm. *Psychopharmacology*, 93, 51-58.
- Scheleifer, S., & Keller, S. (1983). Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *Jama*, 250, 374-377.
- Scheleifer, S., & Keller, S. (1989). Major depressive disorder and immunity. *Archives General of Psychiatry*, 46, 81-87.
- Scheleifer, S., & Keller, S. (1985). Depression and Immunity. *Archives General of Psychiatry*, 42, 129-133.
- Sears, R. R., & Sears, P. S. (1940). Minor studies of aggression: V. Strength of frustration-reaction as a function of strength of drive. *Journal of Psychology*, 9, 297-300.
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and diseases of adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology*, 6, 117-230.
- Shakespeare, W. (1601). *Hamlet*. Editorial Anagrama (2002)
- Skinner, B. F. (1938). *Behavior of organisms*. Nueva York: Appleton-Century-Crofts.
- Skinner, B. F. (1953). *Science and Human behavior*. Nueva York: Mcmillan.
- Sklar, L. S., & Anisman, H. (1979). Stress and coping factors influence tumor growth. *Science*, 205, 513-15.
- Spear, N. E., & Spitzer, J. H. (1966). Simultaneous and successive contrast effects of reward magnitude in selective learning. *Psychological Monographs*, 80, 618.
- Spencer, H. (1899). *The principles of Psychology*. Appleton
- Stendhal (1830). *Rojo y Negro*. Alianza Editorial, edición del 2004.
- Suomi, S. J. (1991). Primate separation models of affective disorders. En J. Madden IV (Ed.). *Neurobiology of learning, emotion, and affect* (pp, 195-214). New York: Raven Press.
- Suomi, S. J. (2006). Risk, resilience, and gene × environment interactions in rhesus monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094, 52-62.
- Terman, G. W., Lewis, J. W., & Liebeskind, J. C. (1983). Opioid and non-opioid recovery from consummatory successive negative contrast. *Behavioural Brain Research*, 164, 239-249.
- Tinklepaugh, O.U. (1928). An experimental study of representative factors in monkeys. *Comparative Psychology*, 8, 197-136.
- Tolle, T. R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthel, A., Munz, F., et al. (1999). Region-specific encoding of sensory and effective components of pain in the human brain: A positron emission tomography correlation analysis. *Annals of Neurobiology*, 45, 40-47.
- Tomie, A., Carelli, R., & Wagner, G. C. (1993). Negative correlation between tone (S-) and water increases target biting during S- in rats. *Animal Learning and Behavior*, 21, 355-359.
- Tranel, D. (1983). The effects of monetary incentive and frustrative nonreward on heart rate and electrodermal activity. *Psychophysiology*, 20, 652-657.
- Ulrich, R. E., & Azrin, N. H. (1962). Reflexive fighting in

- response to aversive stimulation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 5, 511-520.
- Flaherty, C. F., & Rowan, G. A. (1985). Anticipatory contrast: Whithin subjects analysis. *Animal Learning and Behavior*, 13, 2-5.
- Vindas, M. A., Folkedal, O., Kristiansen, T.S., Stien, L.H., Braastad, L.H., et.al. (2012). Omission of expected reward agitates Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Animal Cognition*, 15,903–911.
- Visintainer, M., Volpicelli, J., & Seligman, M. (1982). Tumor rejection in rats after inescapable or escapable shock. *Science*, 216, 437-437.
- Wagner A. R. (1966). Frustration and punishment. En R. M. Haber (Ed.), *Current research on motivation* (pp. 229-239). New York: Holt, Rinehart, & Winston.
- Wagner, A.R. (1969). Frustrative nonreward: A variety of punishment. En B. A. Campbell & R. M. Church (Eds.), *Punishment and aversive behavior* (pp. 157-181). New York, Appleton-Century-Crofts.
- Wagner, A. R. (1963). Conditioned frustration as a learned drive. *Journal of Experimental Psychology*, 57, 130-136.
- Watanabe, M.(1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature*, 382, 629-632.
- Williams, J. L., & Lierle, D. M. (1986). Effects of stress controllability, immunization and therapy on the subsequent defeat of colony intruders. *Animal Learning and Behavior*, 14, 305-314.
- Williams, J. L. (1982). Influence of shock controllability by dominant rats on subsequent attack and defensive behaviors toward colony intruders. *Animal Learning and Behavior*, 10, 305-313.
- Williams, K.D., Cheung, C.K.T., & Choi, W. (2000). Cyberostracism: Effects of being ignored over the internet. *Journal of Personality and Social Psychology*, 79, 748-762.
- Wood, M. D., Norris, J. N., Daniel, A. M., & Papini, M. R. (2008). Trial-selective effects of U50, 488H, a kappa opioid receptor agonist, on consummatory successive negative contrast. *Behavioural Brain Research*, 193, 28-36.
- Wood, M., Daniel, A.M., & Papini, M.R. (2005). Selective Effects of the  $\delta$ -Opioid Receptor Agonist DPDPE on Consummatory Successive Negative Contrast. *Behavioral Neuroscience*, 119, 446–454.
- Zadro, L., Boland, C., & Richardson, R. (2006). How long does it last? The persistence of the effects of ostracism in the socially anxious. *Journal of Experimental Social Psychology*, 42, 692-697.
- Zakowski, S.G. (1995). The effects of stressor predictability on lymphocyte proliferation in humans. *Psychology and Health*, 10, 409-425.