

## LOS DOLORES IDIOPÁTICOS Y LOS HORARIOS DE LO IMPREDECIBLE: MODELO ANIMAL

### IDIOPATHIC SORROWS AND UNPREDICTABLE SCHEDULES: ANIMAL MODEL

Carlos Manuel Quirce Balma<sup>1</sup>  
carlosmqb@gmail.com

#### Resumen

*Dicha presentación hace una exposición de los experimentos pertinentes a las investigaciones financiadas por la Vicerrectoría de Investigación y presentadas a través de la Escuela de Psicología en colaboración cercana con La Facultad de Farmacia. Dichas investigaciones buscan indagar sobre los efectos del estrés crónico y agudo en los niveles de analgesia de la rata. La posibilidad de encontrar en un modelo animal una cercanía paralela al problema humano de dolores idiopáticos, se expone en el actual trabajo.*

**Palabras claves:** Estrés, Analgesia, Dolores Idiopáticos, Inmovilización, Modelos Animales, ratas Sprague Dawley.

#### Abstract

*The present work has been realized with the funding of the Vicerrectoría de Investigación of the University of Costa Rica. It has been channelled through the School of Psychology in close collaboration with the Faculty of Pharmacy. It seeks to inquire as to the effects of long term and short term stress upon the levels of analgesia of populations of male Sprague Dawley rats. The possibility of finding in an animal model, a close parallelism to the human problems of so-called idiopathic pain, is exposed in the present work.*

**Key words:** Stress, Analgesia, Idiopathic Pain, Immobilization, Animal Models, Sprague Dawley rats.

#### Introducción

El presente trabajo intenta delinear el efecto de distintos horarios de estresamiento (inmovilización física) sobre la analgesia de las ratas Sprague Dawley. Ello indica una profunda preocupación por establecer la relación entre condiciones de tiempos de estresamiento y el nivel o índice de dolor entre modelos animales. Con ello se intenta hablar eventualmente de la relación del dolor humano para con la historia clínica pasada

del paciente cuando este ha interactuado con condiciones previas de estrés. (Matsuzevich 2007).

Las hipótesis originales de este trabajo giran a buscar si en verdad es el estrés el responsable de cambios en la analgesia animal o quizás son los horarios en que dicho estrés logra afectar al animal. Todos los animales utilizados fueron de la cepa Sprague Dawley, machos y con un peso de 80 a 110 gramos.

#### Desarrollo: Materiales y Métodos

Los tres horarios de estresamiento utilizados en las ratas, han sido aquellos que

---

1. Escuela de Psicología, Universidad de Costa Rica.

denominamos agudo, predecible crónico e impredecible crónico. Los horarios agudos consistían en la aplicación de una sola sesión de estrés por inmovilización de cuatro horas. Los llamados predecibles crónicos consisten en 16 sesiones de cuatro horas cada lunes, miércoles y viernes (cuatro semanas). Los impredecibles crónicos consistieron en las mismas 16 sesiones, pero se variaba la fecha en que se efectuaba cada sesión de estresamiento. El total de tiempo era usualmente el de mes y medio.

Posteriormente a la última sesión se esperaba dos días (48 horas) posteriormente y sin sesión de estresamiento. Al tercer día en la mañana se medía la respuesta de coletazo del animal (tail flick) (Figura 1). En este caso las mediciones consisten en la poner cola de la rata debajo de una luz intensa. Se ajusta la intensidad de la lámpara de calor (la luz) y el tiempo de medición. El aparato fue comprado a la firma Lafayette Instruments como Modelo I-33. Cuando la luz se prende produce eventualmente un dolor en la cola y la rata mueve la cola al lado. El tiempo que se tarda entre el prender de la luz y el mover de la cola, es la respuesta del coletazo y mide el grado de analgesia. A mas tiempo, más analgesia. A menos tiempo menos analgesia y más propensidad al dolor.



Figura 1  
Aparato de Medición de Coletazo o Tail Flick.

Se puede indicar que a consecuencia de ello se encontró que solamente el horario impredecible causaba efectos de hiper analgesia en los animales a nivel significativo a las 48 horas (Tabla 1 y Figura 2). Casi toda la literatura científica, que abarca la relación entre cualquier medición incluyendo la analgesia y el estrés, tienden

a orientarse hacia paradigmas que estresan el animal e inmediatamente o poco después miden su analgesia. Raramente se esperan dos días para llevar a cabo la medición. Esos dos días indicarían el grado de cronicidad relativa del efecto del estresamiento. Como se indicó anteriormente solamente el horario impredecible demostró tener efectos a las 48 horas. En los otros dos horarios, las ratas ya habían producido habituación al estresor, al que fueron sometidos (o sea al horario).

### Interpretación de los datos

Esto desde luego indica que no es la cantidad de sesiones de estrés que están a la base de los cambios en la analgesia (o perturbación del eje analgésico), sino más bien el tipo de horario de presentación y ejecución de los estresores (tales como inmovilización). Por ende podemos suponer que una vida con un pasado de estrés no bastaría para explicar en el humano dolores de tipo idiopático u otros desórdenes. Es pues necesario indagar al respecto de factores tales como el horario de estresamiento que tuviese. Muchas familias con comunicación impredecible y nociva y ciertamente los factores de incertidumbre que han ocurrido en los veinte años en toda la sociedad, calificarían como estresores no regulares y por ende no predecibles.

Los anteriores trabajos sobre los tres horarios han indicado que el horario impredecible es el más perturbador de la analgesia en la rata (Ver Tabla 1 y 2). En esto se asemeja a los encuentros realizados por Quirce et al (1981, 1984, 1985, 2000, 2007). También los trabajos teóricos de 1976 y 1980 del mismo autor indicaban ya que a mayor grado de no protectividad social e improvisación al respecto de la seguridad del futuro, mayor grado de impredecibilidad y por ende mayor grado de perturbación tipo estrés. Los trabajos de Seligman et al (1970) también apuntan a dicha hipótesis sobre la impredecibilidad. Los trabajos de Weiss (1970) indican un mayor grado de nocividad de parte de los horarios de estresamiento impredecible. Paré (1971) había presentado similares resultados utilizando choque eléctrico impredecible. Anomalías en conductas evitación también fueron consecuencia del estrés impredecible (Ver Figura 1).

Tabla 1  
Presenta los Datos de los Tres Horarios Agudo, Regular O Predecible e Impredecible en Segundos.  
Medias+-Desviaciones Estándar

Horario	Agudo		Predecible		Impredecible	
	Experimental	Control	Experimental	Control	Experimental	Control
<b>Media</b>	<b>4.02</b>	<b>3.36</b>	<b>2.59</b>	<b>2.93</b>	<b>3.01</b>	<b>2.18</b>
<b>Desv. Estándar</b>	<b>+ - 2.90</b>	<b>+ - 1.24</b>	<b>+ - 0.59</b>	<b>+ - 0.62</b>	+ - 0.61	+ - 0.33
Nivel signif.	p>.05 No significativo		p>.05 No significativo		p<.05 Significativo	

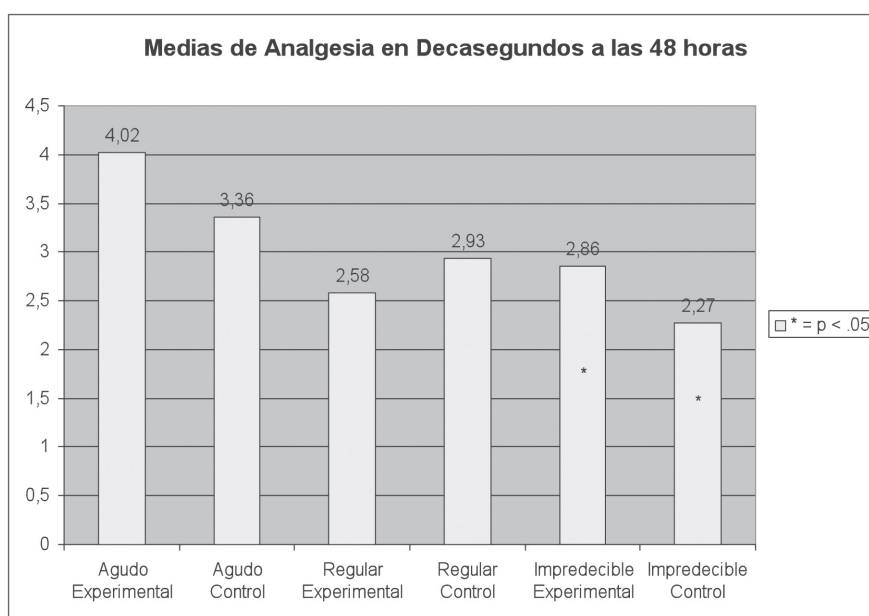


Figura 2  
Medias de analgesia de los tres horarios de estresamiento, a las 48 horas, en segundos

Como resultado del anterior estudio se inició un trabajo posterior para determinar si a los quince días, aun existía perturbación y si un solo estresamiento de una hora (una inmovilización de una hora) podía producir un efecto dado distinto a los quince días de haber sido inmovilizado.

De ahí derivamos la llamada Hipótesis I y la Hipótesis II.

La Hipótesis I es que si existe una diferencia entre grupos experimentales y sus controles a los 15 días de la última inmovilización. A saber

la Hipótesis I mantiene que el grupo experimental tenderá a tener una analgesia más alta o más baja a nivel significativo que el grupo control. De tener una analgesia mas baja que el control dicho grupo experimental estaría exhibiendo una mayor posibilidad de tener dolor por estrés que sus controles. El modelo animal estaría de nuevo ayudando a comprender lo que en el modelo humano se comprende como dolores sin causa alguna conocida (dolores idiopáticos). Dicha hipótesis o Hipótesis I (Ver Tabla 5) si fue comprobada al

encontrar que a los 15 días los grupos experimentales sufrían una reversa de su hiperanalgesia y demostraban tener estados de hipoanalgesia. Por lo tanto se concluyó que el horario impredecible conlleva un pasaje de hiperanalgesia a hipoanalgesia y puede ser el responsable de los dolores idiopáticos en el ser humano, utilizando nuestro trabajo como modelo animal predictivo. A este efecto le hemos denominado el efecto flip/flop o sea en inglés el efecto de reversión desde hiperanalgesia a hipoanalgesia.

La Hipótesis II mantiene que el grupo Experimental sufrirá un alto o bajo significativo en su nivel de analgesia, cuando después de 16 sesiones, si se le ofrece una inmovilización de una hora a los quince días.

La Hipótesis II no fue comprobada (3 y 4) y esto se le encontrará su significado cuando se lleva a cabo la comprobación (o no) de la Hipótesis I. Se espera llevar a cabo una nueva medición de animales tanto a las 48 horas como a los 15 días que no se les haya hecho ninguna inmovilización a los 15 días. Solamente así se podrá comprender mejor el significado de los resultados de obtenidos en Hipótesis II.

Tabla 2

Repetición de efectos de inmovilización a las 48 horas en nuevo grupo de animales  
Las medias aparecen en segundos  
No hay sesión de desafío en Experimentales o Controles como Hipótesis II

	Impredecible	
	Experimental	Control
Media +- Desviación estándar	4.10 +- 0.9	3.28 +- 0.33
Nivel de signif.	p > 0.05* No Significativo	

-----\* Los datos probaron ser casi significativos.

Tabla 3

## Hipótesis II

Posteriormente a las 16 sesiones impredecibles. Controles y experimentales fueron igualmente inmovilizados por una hora. Medias en segundos

	Impredecible	
	Experimental 15 días	Control 15 días
Media Desviación estándar	3.99 +- 1.33	3.75 +- 0.80
Nivel de signif.	p>.05 No significativo	

## Hipótesis II

Tabla 4

Niveles de analgesia obtenidos a los 15 días después de 16 sesiones de inmovilización y un desafío de 1 hora.  
El control no recibió ni inmovilización ni desafío

	Impredecible	
	Experimental 15 días (con desafío)	Control 15 días (sin desafío)
Media Desviación estándar	3.99 +- 1.33	4.35 +- 0.68
Nivel de signif.	P > 0.05 No Significativo	

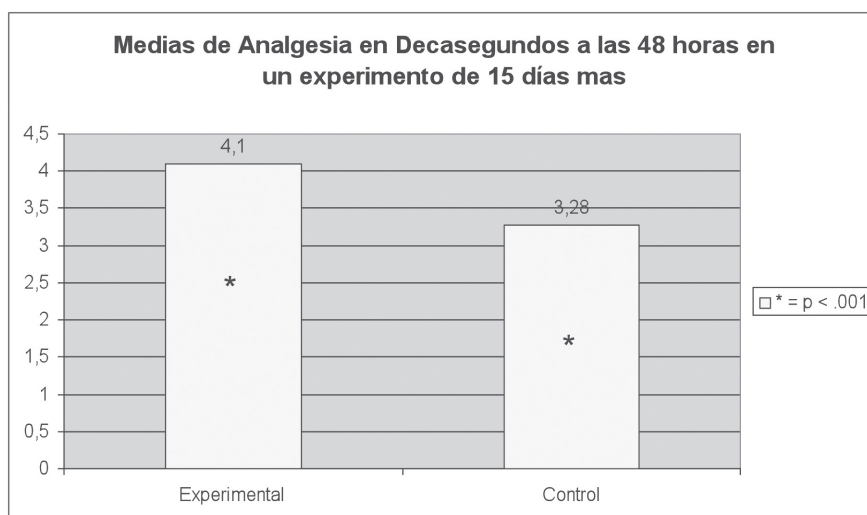


Figura 3

Medias de analgesia de horario de estresamiento impredecible, a los 15 días de la última sesión, en segundos.

## Conclusión y Discusión

Debe indicarse que el modelo puede servir como una modelo animal del síndrome post-traumático del estrés (PTSD) en el humano, más esto debe examinarse con más cuidado. Evaluaciones recientes también lo consideran como un posible modelo animal de adicciones a opiáceos. El grado en que está perturbado el eje analgésico hace sospechar que lo referente al dolor entra en juego en materia de interpretación.

También se debe indicar que dicho trabajo ha permitido comprender como la analgesia es un excelente marcador del historial de estrés pasado del animal (y quizás del humano) y particularmente del grado en que haya tenido estrés impredecible en su vida. Esto es muy importante dado que se sospecha que es el estrés impredecible, el que causa las enfermedades derivadas del estrés. Al menos las más difíciles de erradicar.

En todas las mediciones realizadas, se encontró que a las 48 horas de tiempo después de las última inmovilización (de 16 inmovilizaciones), la analgesia estaba elevada en los grupos experimentales sobre los grupos controles, cuando se impartía estrés de tipo impredecible. Esto indica que la analgesia es un excelente medidor y marcador del estrés impredecible y que dado que se repitieron las condiciones del horario

impredecible en una ocasión más, se ratificó los encuentros originales al respecto de la analgesia y dicho horario.

La analgesia como marcador de estrés aplicado en humanos, puede bien conllevar su utilización en sistemas hospitalarios para bien medir el nivel de estrés pacientes humanos.

Los estudios de Kawachi (1991), Wilkinson (2006), Yu (2008), McEwen (2001) y Kirkbride (2008) han indicado en diversas ocasiones que las sociedades no protectivas y más impredecibles tienden a proliferar las enfermedades relacionadas con el estrés. Yu (2008) estudiando los casos de ansiedad y depresión en la China continental encontró que el cambio al capitalismo afectó en el ciudadano su estabilidad mental. Kirkbride a la vez encontró que comunidades que carecían del llamado “capital social” constituían un factor de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia. Capital social siendo el grado de respaldo de vecino para con vecino en la comunidad. En la antropología social, Bauman (2010) habla de la modernidad como una cultura de la incertidumbre que logra que una parte de la sociedad, genere víctimas y caídos, a consecuencia de avances parciales que nunca logran aplicarse a todos. Esto debido a los reinantes climas de desigualdad.

Estos estudios indican que a nivel humano, el estrés impredecible, la falta de respaldo

interactivo y la ausencia del altruismo, son todos factores que enferman al hombre. A menor grado de programas sociales de respaldo en salud, educación y vivienda, mayor grado de enfermedades derivadas del estrés.

Consecuentemente ya existe un modelo humano que respalda parte de lo que hemos encontrado en nuestro modelo animal. Más no esperábamos encontrar que el eje de la analgesia fuese profundamente perturbado por el estrés impredecible.

Los trabajos en modelos animales de Matuzewich et al (2007) y de Jacobson-Pick et al (2008), han indicado que tanto el estresamiento impredecible como el estrés a temprana edad logran cambiar las reacciones y estructuras tanto comportamentales como biológicas de las ratas.

Dicha perturbación puede ser que esté a la base de los dolores cuya causa física es desconocida. Si bien se ha encontrado hasta ahora solamente híper analgesia (que argumenta en contra de la hipótesis de la relación entre estrés y dolor), debemos tomar en cuenta que dicha perturbación ocurre a las 48 horas y a los 15 días después de las 16 sesiones.

Es por estas y otras razones ya indicadas que se ha considerado que el estudio estaría mucho completo con una investigación sobre las vías opiáceas de la analgesia, una herbológia capaz de disminuir el estado de estrés y una investigación sobre el efecto que produce la l-tirosina en el animal estresado y medido posteriormente a través del sistema de Tail-Flick.

Los datos hasta ahora han indicado que el estrés impredecible es permanente en sus efectos. 15 días en la vida de una rata que vive 3 años son muchos años en la vida de un ser humano que vive 75 años. Siempre y cuando esta regla de tres se pueda efectuar entre dos especies distintas.

La posibilidad de que el animal que incurra hiperanalgesia logre establecer tolerancia a la morfina o a la heroína es una posibilidad que debe considerarse si dicha analgesia está basada

en un sistema opiáceo. Por eso el experimento con el naloxone es tan importante. Existe la posibilidad de que se pueda establecer un principio de estrés en las adicciones a los opiáceos. Los trabajos de Miczek et al (1999) en ratones establecieron que agresividad entre dichos animales producía tolerancia a la morfina y la cocaína.

Maickel (1995) y Nash (1985) ya habían indicado que el alcoholismo podía ser inducido en la rata a consecuencia de su tratamiento previo con un horario de estresamiento impredecible por inmovilización. Esto indica que existe una relación entre las adicciones y el estrés de origen impredecible.

Es desde luego importante investigar en el futuro, el efecto del estrés impredecible sobre diversos marcadores de la longevidad.

Considerando todos estos datos, creemos que el estrés impredecible es posiblemente el asesino número 1 de la humanidad. Lo único peor que eso son los sistemas socioeconómicos que causan tales grados de impredecibilidad en la vida humana.

Un reciente artículo de Vollenweider et al. (2010) indica que los alucinógenos tienen efecto positivo en el alivio del dolor crónico en humanos. Esto abre un puente muy importante entre el efecto terapéutico de un alucinógeno y las consecuencias de los dolores crónicos posiblemente producidos por el estrés.

En la Tabla 5 se encuentran los datos que comprueban la hipótesis I. Esta hipótesis mantiene que si hay una hipo analgesia a los 15 días. Cosa que se comprobó.

### Hipótesis I

Tabla 5  
Indica la diferencia entre los valores de los 15 días  
Cuando no se inmovilizan a los 15 días. Hipótesis I

	Impredecible	
	Experimental 15 días	Control 15 días
Media +- Desviación estándar	4.06+-0.99	5.12+-0.59
Nivel de signif.	P<0.001 SIGNIFICATIVO	

## Referencias bibliográficas

- Bauman, Z. *Mundo Consumo: Ética del Individuo en la Aldea Global*. Buenos Aires, Paidós, 2010.
- Jacobson-Pick, S., Elkebi, A., Vander, S., Rosenblum, K & Richter-Levine G. Juvenile stress induced alteration of maturation of the GABA-A receptor alpha subunit in the rat. *International J. of Neuropsychopharmacology*. 11, 883-890, 2008.
- Kawachi, I., Kennedy, B.P & Wilkinson, R. Crime, social disorganization and relative deprivation. *Soc. Sci. & Medicine* 48, 719-731, 1991.
- Kirkbride, J. B., Boydell, J., Ploubidis, G.B. Morgan, C., Dazzan, P., McKenzie, K., Murray, R.M. & Jones, P.B. Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area. *Psychological Medicine*, 38, 1083-1094, 2008
- Maickel, R.P. & Sprague, J.E. Role of ACTH fragments in alcohol consumption. *Stress, Gender and Alcohol-Seeking Behavior*. NIAAA Res. Monograph No. 29 US Govt. Printing Office, Washington, D.C. Ed. Hunt, W.A. and Zakhari, S. 1995.
- Matsuzewich, L, Karney, J., Carter, S.R, Janasik, S.P., O'Brien, J.L. & Friedman, R.D. The delayed effects of chronic unpredictable stress on anxiety measures. *Physiol. Behav.* 90, 674-881, 2007.
- McEwen, B.S. Stress and hippocampal plasticity. *Ann. Rev. Neurosci.* 22, 105-122, 1999.
- Miczek, K.A., Nikulina, E., Kream, R.M., Carter & Espejo, E.F. (1999). Behavioral sensitization to cocaine after a brief defeat stress: c-fos expression in PAG. *En Psychoneuroendocrinol (Berlin)* 24: 225-234.
- Nash, J.F. Jr. & Maickel, R.P. Stress induced consumption of ethanol by rats. *Life Sci.* 37, 757-765.
- Pare, W. Frequency and probability of unscheduled shock and adrenal hypertrophy in the rat. *Physiol. & Behavior*. 6, 493-496, 1971.
- Quirce, C.M. Una teoría nueva sobre el estrés. *Revista de Ciencias Sociales UCR*, 12, 147-164, 1976.
- Quirce, C.M. y Odio, M. Stress y cambio social. *Interciencia (Caracas)* 5,1,39-44, 1980.
- Quirce, C.M. The effects of predictable and unpredictable schedules of physical restraint upon rats. *Life Sci.* 28, 1997-1902, 1981.
- Quirce, C.M. Tyrosine effects on brain amine levels in rats exposed to repetitive stress. *Acta Pharmacol. Sinica* 5, 226-228, 1984.
- Quirce, C.M., Vargas, G, Coto, F. & Maickel, R.P. Alterations in stress induced responses in rats produced by amino acids. *Stress Medicine* 1,225-229, 1985
- Quirce B, C.M., Vargas G. & Maickel, R.P. El stress y sus componentes neurológicos y comportamentales. *Revista Costarricense de Psicología*. 16, 13, 9-22, 2000.
- Quirce B. C.M., Vargas, G. & Maickel, R.P. Recientes adelantos en el área del estrés: los últimos veinticinco años. *Revista Costarricense de Psicología*, 26, 39, 23-34, 2007.
- Seligman, M & Meyer, H. Chronic fear and ulcers as a function of unpredictability of safety. *J. Comp. Physiol.* 73, 202-206, 1970.
- Vollenweider F. & Kometer, M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mind disorders. *Nature Reviews/Neuroscience* 11, 642-652, 2010.
- Weiss, J. Somatic effects of predictable and unpredictable shock. *Psychosomatic Medicine* 32, 32, 397-408, 1970.
- Wilkinson, R.G. & Pickett, K.E. Income inequality and population health: a review and explanation of the evidence. *Social Science and Medicine* 65, 1965-1978, 2006.
- Yu, W. The psychosocial cost of market transition: mental health disparities in reform-era China. *Social Problems*, 35, 347-369, 2008.

