

Intervención sobre el mecanismo de reconsolidación*

Intervention on the Reconsolidation Mechanism

Recibido: 1 de diciembre de 2013 | Revisado: 23 de abril de 2015 | Aceptado: 23 de abril de 2015

FRANCISCO JAVIER LABRADOR ENCINAS**

Universidad Complutense de Madrid, España

JUAN C. RESTREPO-CASTRO***

Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia

RESUMEN

En la actualidad, existen tratamientos eficaces para reducir los síntomas de ansiedad y el malestar asociado. Sin embargo, se observa con frecuencia que las respuestas de ansiedad, después de haberse extinguido, se recuperan, sin que esté claro el mecanismo que subyace a dicha recuperación. Desde hace décadas, se considera la posibilidad de un mecanismo de reconsolidación que colaboraría en el proceso de almacenar nuevamente los recuerdos que han sido evocados. Algunas investigaciones recientes revelan que la intervención sobre el mecanismo de reconsolidación aparentemente previene la recuperación de respuestas de ansiedad que han sido previamente extinguidas. Si esto es así, podría ser una alternativa a los tratamientos actuales de los trastornos de ansiedad basados en la exposición. El objetivo del presente trabajo es revisar la evidencia sobre los efectos de actuar sobre el mecanismo de reconsolidación para la reducción de las respuestas de ansiedad. Finalmente se discuten las posibles implicaciones clínicas.

Palabras clave

Reconsolidación; extinción; condicionamiento de miedo; trastornos de ansiedad

ABSTRACT

At the present, effective treatments are available to reduce anxiety symptoms and their associated distress. Nevertheless, it is frequently observed that anxiety responses are recovered after extinction, without being clear the responsible mechanism of such phenomenon. For decades, it has been presumed the existence of a reconsolidation mechanism. Such mechanism is thought to participate in the re-storage of memories that have been evoked. Recent research apparently reveals that intervention on reconsolidation mechanisms prevents the recovery of anxiety responses that have been previously extinguished. Intervention on these mechanisms could represent an alternative to current psychological treatments for anxiety disorders based on exposure procedures. The objective of the present work is to review the evidence on reconsolidation mechanisms and its effects on the reduction of anxiety responses. Finally some clinical implications will be discussed.

Keywords

reconsolidation; extinction; fear conditioning; anxiety disorders

doi:10.11144/Javeriana.upsy14-3.ismr

Para citar este artículo: Labrador, F. J., & Restrepo-Castro, J. C. (2015). Intervención sobre el mecanismo de reconsolidación. *Universitas Psychologica*, 14(3), 961-966. <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.upsy14-3.ismr>

* Artículo de revisión

** Catedrático de Modificación de Conducta. Correo electrónico: labrador@cop.es

*** Docente Facultad de Psicología Universidad de la Sabana. Contacto principal para la correspondencia editorial. Correo electrónico: jcrestrepocastro@gmail.com

Introducción

Los trastornos de ansiedad (TA) son altamente prevalentes en la población general (World Health Organization [WHO], 2004). En la National Comorbidity Survey (NCS-R) realizada en Estados Unidos (Kessler, Chiu, Dernier, & Walters, 2005), los TA eran el tipo de trastornos más prevalentes (18.1 %). En el trabajo de Labrador, Estupiñá y García-Vera (2010), con una muestra asistencial de 856 pacientes, el 31.89 % demandaba ayuda por trastornos de ansiedad. Por otro lado, los TA se relacionan con un alto malestar y deterioro en la calidad de vida de quienes los sufren.

En la actualidad se cuenta con intervenciones psicológicas eficaces para abordar este tipo de problemas (Chambless & Ollendick, 2001; Labrador & Ballesteros, 2011). Técnicas como la psicoeducación, la exposición, la desactivación fisiológica, la reestructuración cognitiva, la solución de problemas, técnicas de control del diálogo interno o el entrenamiento en habilidades sociales conforman el núcleo central de estos Tratamientos Psicológicos Empíricamente Apoyados (TEA) para los trastornos de ansiedad.

Diversos metaanálisis han concluido que los TEA han mostrado ser eficaces para los distintos trastornos de ansiedad, tanto en el ámbito de la investigación como de la práctica asistencial (Hofmann & Smits, 2008; Stewart & Chambless, 2009). Incluso se ha señalado que han mostrado ser más eficaces que el tratamiento que se usa habitualmente en atención primaria, esencialmente de tipo farmacológico (Roy-Byrne et al., 2010).

Se considera que la exposición, en sus distintas formas, es el componente básico en los TEA para los trastornos de ansiedad (Mineka & Zinbarg, 2006). Pero, aunque el uso de técnicas de exposición se relaciona con importantes resultados terapéuticos, incluyendo la reducción de la sintomatología, se ha observado que al menos parte de las respuestas de ansiedad tienden a presentarse nuevamente, sin que quede claro el porqué de esta reaparición (Hermans, Craske, Mineka, & Lovibond, 2006).

Hace décadas, ya se señalaba que después de evocar o recuperar información de la memoria es

necesario volver a almacenarla (Misanin, Miller, & Lewis, 1968), denominándose a este proceso 'mecanismo de reconsolidación' (Nader, Schafe, & LeDoux, 2000a). Desde el momento en que la información es recuperada de la memoria hasta que se vuelve a almacenar de nuevo (se reconsolidación), los contenidos entran a una fase lábil y pueden ser alterados. En otras palabras, durante la reconsolidación, la huella mnémica puede ser modificada (Hupbach, Gomez, Hardt, & Nadel, 2007).

En consecuencia, este proceso de reconsolidación puede tener implicaciones en el ámbito clínico, pues posibilita una vía de actuación terapéutica alternativa a la propuesta tradicional del condicionamiento de la respuesta de ansiedad, típica de técnicas como la Desensibilización Sistemática o la Exposición. Teniendo en cuenta este proceso de reconsolidación, se podría actuar recuperando las respuestas de ansiedad y modificando su contenido a la hora de su reconsolidación. Algunas investigaciones dirigidas a modificar las respuestas de ansiedad actuando sobre este mecanismo han obtenido resultados positivos, señalando que es posible prevenir la recuperación de respuestas de ansiedad previamente extinguidas (Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009; Schiller et al., 2009).

Los autores de este trabajo consideraron que la importancia de desarrollar nuevas vías de actuación terapéutica justifica dedicar esfuerzos a clarificar estas posibilidades. En consecuencia, el presente estudio se dirige a hacer una revisión de los conceptos de consolidación y reconsolidación, así como las evidencias de su papel a nivel neurobiológico y conductual, para finalizar presentando posibles implicaciones psicoterapéuticas de la intervención sobre dicho mecanismo.

Mecanismos de consolidación y reconsolidación

Mecanismo de consolidación

La consolidación mnémica es el proceso mediante el cual la información recientemente adquirida pasa de un almacenamiento en la memoria a corto plazo

(susceptible a la interferencia) a uno permanente en la memoria a largo plazo (Eichenbaum, 2002; Nader et al., 2000a), menos susceptible a interferencias. Este proceso parece ser gradual, e implica la participación de sistemas a nivel molar y a nivel molecular (Dudai, 1996; Ruiz-Vargas, 2010). Respecto al primero, parecen de especial relevancia los circuitos neurales ubicados en estructuras mediales del lóbulo temporal. A nivel molecular se destacan los cambios en las sinapsis producto del aprendizaje, particularmente el mecanismo de *potenciación a largo plazo* (PLP). La PLP supone una modificación permanente en la respuesta de las algunas células, acompañada por una modificación estructural, como consecuencia de estimulación neural producida durante el aprendizaje. Dichos cambios estructurales en las neuronas, que suponen la creación de nuevas conexiones o caminos neurales, están soportados por síntesis de proteínas que facilitan el desarrollo de estas nuevas conexiones sinápticas. Una vez establecidas estas conexiones, nuevos estímulos facilitarán la aparición de las respuestas, o los mismos estímulos facilitarán la aparición de nuevas respuestas. Hay evidencia de que este nuevo aprendizaje se consolida a nivel molecular gracias al mecanismo de PLP (Eichenbaum, 2002; Kandel, 2001; LeDoux, 1999).

Mecanismo de reconsolidación

Los trabajos de Bartlett (1932) ya pusieron de relieve que durante la recuperación de información se puede modificar la huella mnémica. Se llegó a esta conclusión al observar que después de evocar eventos del pasado, las personas tienden a incorporar información que originalmente no había sido presentada, información que puede no haber estado presente en dicho evento o directamente información “inventada”. En trabajos posteriores, con mayor control experimental, se demostró que pueden modificarse las huellas mnémicas, aún después de estar consolidadas en la memoria a largo plazo (Misanin et al., 1968). Más recientemente, Nader, Schafe y LeDoux (2000b) han hallado que, tras reactivar (evocar) huellas mnémicas ya consolidadas en la memoria a largo plazo, para que se produzca su

reconsolidación es necesario una nueva síntesis de proteínas, lo que pone de relieve un proceso activo y “nuevo” de almacenamiento de las huellas mnémicas recuperadas. Durante este nuevo proceso de “realmacenamiento” pueden modificarse las huellas mnémicas recuperadas.

Intervención sobre el mecanismo de reconsolidación

La evidencia de que las huellas mnémicas de la memoria a largo plazo son modificables durante la reconsolidación ha despertado interés por procedimientos dirigidos a modificar el mecanismo de reconsolidación (Monfils et al., 2009), al considerar que de esta forma se pueden obtener ganancias terapéuticas (p. ej., prevenir recuperación de respuestas condicionadas, cambiar los recuerdos traumáticos, etc.).

Las intervenciones para modificar el proceso de reconsolidación se han llevado a cabo, con éxito, tanto por medio de procedimientos farmacológicos como psicológicos.

a) Modificación mediante fármacos: Brunet et al. (2008) trabajaron con una muestra clínica de pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT). A los participantes se les hacía evocar el evento traumático (recuperación mnémica), y mientras que a un grupo de estos se le aplicaba un betabloqueante (propanolol), el otro recibió un placebo. Dado el efecto del propanolol de reducir las respuestas fisiológicas asociada a la ansiedad, se esperaba que el grupo al que se le había aplicado tuviera dificultades para reconsolidar los componentes fisiológicos de la huella mnémica. Una semana más tarde, cuando se pidió a los pacientes evocar nuevamente el evento, se constató que las respuestas de activación simpática provocadas al evocarlo fueron significativamente menores en los individuos que recibieron propanolol, en comparación con quienes recibieron el placebo. Estos resultados sugieren que administrar dicha sustancia después de evocar un episodio traumático puede ser útil para interferir los procesos de reconsolidación y reducir las respuestas fisiológicas asociadas a la ansiedad. Posteriormente, Brunet et al. (2011)

extendieron el estudio previo, al suministrar propranolol seguido por terapia de exposición durante seis sesiones. Los pacientes presentaron reducciones clínicamente significativas de síntomas de TEPT y las ganancias se mantuvieron a lo largo de los seis meses de seguimiento.

b) Modificación por procedimientos psicológicos: El tratamiento de TA operando sobre el mecanismo de reconsolidación consiste en evocar el estímulo condicionado e introducir nueva información a fin de alterar la huella mnémica. La intervención se debe realizar durante el período en el que los contenidos se almacenan nuevamente y pueden ser modificados (período conocido como ventana de reconsolidación). Monfils et al. (2009), tras realizar un condicionamiento aversivo en ratas, procedieron a la fase de extinción. Un grupo de individuos fue expuesto al estímulo condicionado (evocación) y tras un intervalo entre 10 y 60 minutos (período en el que se supone que se produce la reconsolidación), se procedió a la extinción. Un segundo grupo recibió el mismo tratamiento, salvo que el intervalo entre la evocación y la extinción osciló entre 6 y 24 horas (período fuera de la ventana de reconsolidación). Un último grupo fue expuesto solamente al contexto del condicionamiento. Los resultados señalaron que solo el grupo expuesto durante la ventana de reconsolidación dejó de presentar respuestas condicionadas y tampoco presentó recuperación espontánea ni renovación (p. ej., recuperación de respuesta condicionada relacionada con el retorno al contexto original del condicionamiento).

Schiller et al. (2009) replicaron en humanos el trabajo de Monfils et al. (2009), condicionando una figura geométrica con una descarga eléctrica. Un día después, un grupo fue expuesto a la figura geométrica 10 minutos antes de iniciar la extinción (durante la ventana de reconsolidación), un segundo grupo fue expuesto a la figura, 6 horas antes de iniciar la extinción (fuera de la ventana de reconsolidación). El tercer grupo inició la extinción sin recibir exposición previa al estímulo condicionado. Veinticuatro horas después de la extinción, se volvió a presentar la figura. Solamente las personas que recibieron el procedimiento de extinción durante

la ventana de reconsolidación dejaron de presentar respuestas de ansiedad. Los resultados del estudio sugieren que se puede prevenir la reaparición de las respuestas condicionadas, si la extinción se lleva a cabo durante la ventana de reconsolidación. Finalmente, Agren et al. (2012) replicaron los hallazgos de Schiller et al. (2009), incluyendo imágenes del cerebro como variable dependiente. Encontraron que, al intervenir sobre el mecanismo de reconsolidación, no solo se previene la recuperación de respuestas condicionadas, sino que también desaparece la huella mnémica en la amígdala. En los participantes que recibieron el procedimiento de extinción fuera de la ventana de reconsolidación, persistió actividad de la amígdala ante la presentación del estímulo condicionado.

Conclusiones

De acuerdo con los estudios citados en esta revisión, a nivel conductual, el procedimiento de extinción durante la ventana de reconsolidación conduce a la prevención de recuperación de respuestas condicionadas (Monfils et al., 2009). Consistentemente, a nivel neurobiológico se ha observado que el suministro de fármacos inhibidores de la síntesis de proteínas durante la ventana de reconsolidación, impide la recuperación de respuestas condicionadas (Nader et al., 2000b). Al modificar información de la memoria emocional a partir de la intervención sobre el mecanismo de reconsolidación, la recuperación espontánea es menos probable (Monfils et al., 2009).

Los resultados provenientes de la investigación básica (Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006; Bouton, 2004) señalan que probablemente el mecanismo responsable de la extinción consiste en el desarrollo de un nuevo aprendizaje inhibitorio (una nueva conexión) y no en la modificación de la conexión original entre el estímulo condicionado y la respuesta condicionada. La permanencia de ambas conexiones, en especial si su fuerza es próxima, explicarían la recuperación espontánea.

La intervención sobre el proceso de reconsolidación, en lugar de propiciar un nuevo aprendizaje inhibitorio, simplemente modificaría la memoria

del aprendizaje existente, de forma que se alteraría la conexión original estímulo-respuesta. Es decir, tras esta intervención se habrá alterado la conexión original y la presencia del estímulo condicionado no puede ya provocar la respuesta condicionada original pues la conexión estímulo-respuesta ya no existe, solo existe la nueva conexión alternativa. Por esta razón, a partir de la intervención del mecanismo de reconsolidación, fenómenos como la renovación y la recuperación espontánea dejarían de ser esperados. Las ventajas de esta forma de actuación, al menos en teoría, parecen importantes y justifican los esfuerzos de cara al desarrollo de nuevos procedimientos y técnicas de intervención en el ámbito de los TA.

No obstante, los estudios anteriormente descritos sugieren la necesidad de evaluar intervenciones sobre mecanismos de reconsolidación en poblaciones clínicas. Las investigaciones realizadas hasta el momento (que utilizan medios no farmacológicos) han sido desarrolladas únicamente en poblaciones análogas. Por lo tanto, es necesario establecer si las intervenciones dirigidas al mecanismo de reconsolidación pueden beneficiar a corto y largo plazo a personas que experimentan niveles clínicamente significativos de miedo y ansiedad.

Con todo, deben hacerse algunas consideraciones adicionales a la intervención sobre el mecanismo de reconsolidación:

- a) habría que demostrar si esta forma de actuar realmente es más fácil, rápida o eficaz que las técnicas basadas en el proceso de contracondicionamiento.
- b) También, si los resultados se obtienen a través de procesos realmente distintos, es decir si en el proceso de reconsolidación realmente se están produciendo cambios en los caminos neurales diferentes a los producidos mediante la exposición.
- c) Establecer el procedimiento o protocolo de actuación para llevar a cabo la intervención sobre el proceso de reconsolidación (cómo y cuándo recuperar la información, condiciones de hacerlo, cómo alterar la huella mnémica, tipo de información por modificar o incluir...).

En resumen, tomando en consideración lo expuesto, parece interesante considerar la posibilidad de actuar sobre el mecanismo de la reconsolidación con el objetivo de desarrollar nuevas técnicas de tratamiento de los TA, pero aún se está en una fase inicial y se necesita un importante desarrollo de investigación al respecto.

Referencias

- Agren, T., Engman, J., Frick, A., Björkstrand, J., Larsson, E., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2012). Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science*, 337(6101), 1550-1552.
- Bartlett, F. C. (1932). *Remembering: A study in experimental and social psychology*. London: Cambridge University Press.
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, 11, 485-494. doi:10.1101/lm.78804
- Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 503-506.
- Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S. P., ... Pitman, R. K. (2011). Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 457-550.
- Chambless, D. L., & Ollendick, T. H. (2001). Empirically supported psychological interventions: Controversies and evidence. *Annual Review of Psychology*, 52, 685-716.
- Dudai, Y. (1996). Consolidation: Fragility on the road to the engram. *Neuron*, 17(3), 367-370.
- Eichenbaum, H. (2002). *The cognitive neuroscience of memory*. New York: Oxford University Press.
- Hermans, D., Craske, M. G., Mineka, S., & Lovibond, P. F. (2006). Extinction in human fear conditioning. *Biological Psychiatry*, 60(4), 361-368.
- Hofmann, S. G., & Smits, J. A. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: A

- meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(4), 621-632.
- Hupbach, A., Gomez, R., Hardt, O., & Nadel, L. (2007). Reconsolidation of episodic memories: A subtle reminder triggers integration of new information. *Learning & Memory*, 14(1-2), 47-53.
- Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*, 294(5544), 1030-1038.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 617-627.
- Labrador, F. J., & Ballesteros, F. (2011). Efectividad de los tratamientos para la fobia social en el ámbito aplicado. *Psicothema*, 23(4), 560-565.
- Labrador, F. J., Estupiñá, F. J., & García-Vera, M. P. (2010). Demanda de atención psicológica en la práctica clínica: tratamientos y resultados. *Psicothema*, 22(3), 619-626.
- LeDoux, J. E. (1999). *El cerebro emocional*. Barcelona: Planeta.
- Mineka, S., & Zinbarg, R. (2006). A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders. It's not what you thought it was. *American Psychologist*, 61(1), 10-26.
- Misanin, J. R., Miller, R. R., & Lewis, D. J. (1968). Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, 160(3827), 554-555. doi: 10.1126/science.160.3827.554
- Monfils, M. -H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science*, 324(5929), 951-955.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000a). The labile nature of consolidation theory. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(3), 216-220.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000b). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722-726.
- Roy-Byrne, P., Craske, M. G., Sullivan, G., Rose, R. D., Edlund, M. J., Lang, A. J., ... Stein, M. B. (2010). Delivery of evidence-based treatment for multiple anxiety disorders in primary care: A randomized controlled trial. *JAMA. The Journal of the American Medical Association*, 303(19), 1921-1928. doi:10.1001/jama.2010.608
- Ruiz-Vargas, J. M. (2010). *Manual de psicología de la memoria*. Madrid: Síntesis.
- Schiller, D., Monfils, M. -H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2009). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, 463(7277), 49-53.
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: Historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, 60(4), 329-336.
- Stewart, R. E., & Chambless, D. L. (2009). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders in clinical practice: A meta-analysis of effectiveness studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 77(4), 595-606.
- World Health Organization (2004). *Prevention of mental disorders: Effective interventions and policy options* (Summary Report). Ginebra: Autor. Recuperado de http://www.who.int/mental_health/evidence/en/prevention_of_mental_disorders_sr.pdf