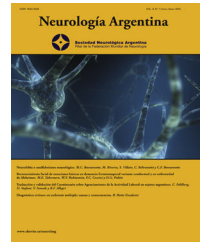




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Acerca de la inestabilidad de las memorias y su transformación por el proceso de reconsolidación: aportes para su consideración clínica

Rodrigo S. Fernández^{a,b,*} y Ricardo Allegri^{b,c}

^a Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIByNE-CONICET), Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

^c Universidad de la Costa (CUC), Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de febrero de 2019

Aceptado el 17 de junio de 2019

On-line el 28 de agosto de 2019

Palabras clave:

Memoria

Reconsolidación

Consolidación

Error de predicción

Traslacional

Neuropsiquiatría

R E S U M E N

Introducción: En condiciones normales, nuestro cerebro es capaz de actualizar sus representaciones almacenadas en fuerza o contenido por el proceso de reconsolidación. De esta forma, una memoria consolidada es reactivada y entra en un periodo transitorio de inestabilidad seguido por una fase de reestabilización para persistir. El inicio del proceso de reconsolidación depende de la detección de una incongruencia entre la predicción realizada y lo ocurrido (error de predicción), en el que la predicción inicial se ajusta acorde al error generado.

Desarrollo: La neurociencia, la psicología y otras ciencias básicas han aportado perspectivas novedosas en la investigación y abordaje de diversos trastornos psiquiátricos. En este sentido, establecieron una relación íntima entre la memoria y las enfermedades mentales. El paradigma de la reconsolidación de la memoria ha sido propuesto no solo como el mecanismo responsable del mantenimiento de algunas psicopatologías sino también como una oportunidad de establecer nuevos tratamientos. En la presente revisión se desarrollará el concepto de reconsolidación, ampliamente estudiado en animales y humanos en los últimos 20 años, y se destacarán sus potenciales aplicaciones traslacionales a la clínica neuropsiquiátrica.

Conclusiones: Existen evidencias de que el proceso de reconsolidación tendría utilidad terapéutica en la clínica neuropsiquiátrica. Sin embargo, aún se requieren estudios mayores y más complejos.

© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodrigofernandez@fbmc.fcen.uba.ar (R.S. Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2019.06.002>

1853-0028/© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

On the instability of memories and its transformation by the reconsolidation process: Contributions for its clinical consideration

ABSTRACT

Keywords:

Memory
Reconsolidation
Consolidation, Prediction error,
Translational, Neuropsychiatry

Introduction: In normal settings, our brain updates its stored representations in strength/content by the reconsolidation process. Thus, a consolidated memory enters a transient instability phase followed by its restabilization in order to persist. The beginning of the reconsolidation depends on the detection of a mismatch between prediction and what actually occurs (prediction error). Then, the initial prediction is adjusted according to the error generated.

Body: Neuroscience, psychology and other basic sciences developed novel perspectives on different psychiatric disorders. In this sense, it was established a close relation between memory and mental disorders. The memory reconsolidation paradigm was proposed as a mechanism responsible for psychopathology maintenance and as an opportunity to open new treatments. In the present review, we will discuss the memory reconsolidation concept that was studied in animals and humans the last 20 years, highlighting its potential translational value in the neuropsychiatric clinic.

Conclusions: The evidence supports the therapeutic utility of the reconsolidation process in the neuropsychiatric clinic. Although, major and more complex studies are needed.

© 2019 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

«(...) existir consiste en cambiar, cambiar en madurar, madurar en crearse indefinidamente a uno mismo»

H. Bergson (*La evolución creadora*, 1907)

Introducción

Una pregunta fundamental desde el inicio de la inquisición filosófica fue acerca de la permanencia y cambio de los entes y el mundo. ¿Pueden acaso los seres cambiar y seguir siendo los mismos? Parménides de Elea fue el primer defensor de la permanencia de las cosas al proponer que su esencia es inmutable y eterna. Las cosas son lo que son y no pueden transformarse en lo que no-son. Heráclito de Éfeso, por otra parte, propuso una filosofía del cambio y el devenir, y señaló que los seres se encuentran en constante transformación. El ejercicio filosófico se ha desarrollado en una tensión entre 2 posturas que dilucidaron acerca de la esencia subyacente de los entes y su estabilidad. Esta dicotomía tuvo una enorme influencia en el pensamiento occidental, desde la división del mundo sensible (efímero)/mundo de las ideas (eternas) platónico, la escisión del alma (imperecedera) y el cuerpo (sujeto al devenir), la estabilidad del universo ptolomeico y las actuales ideas de su expansión, hasta el concepto de evolución darwiniano.

En este sentido, una pregunta crítica en la neurociencia y la psicología contemporánea es acerca de cómo las memorias se modifican. Si las memorias cambian constantemente, ningún recuerdo sería permanente y nada podría ser recordado o conocido. En cambio, si las memorias fuesen permanentes y fijas, ningún recuerdo podría ser alterado en su contenido o intensidad y resultaría poco adaptativo en un entorno cambiante. El modelo estándar de consolidación de las memorias postuló que, una vez adquiridas, las memorias pasan por un periodo transitorio de inestabilidad para luego dar lugar a una

representación permanente e inalterable. Empero, en las últimas décadas se investigó el proceso de reconsolidación, que pone en evidencia la naturaleza dinámica de las memorias. El presente artículo debate acerca de los procesos de cambio-estabilidad de un proceso básico neurobiológico: la memoria. Vamos a describir primero el modelo estándar de consolidación de la memoria. Luego se desarrollará el actual modelo de reconsolidación de memorias, su función y sus condiciones limitantes. Por último, se tratarán las potenciales aplicaciones en la clínica neuropsiquiátrica del proceso de reconsolidación de la memoria.

Desarrollo

Consolidación como modelo dominante de la formación de memorias

El cerebro es el órgano responsable de nuestro funcionamiento cognitivo. Una de sus principales funciones es generar representaciones internas de nuestras experiencias pasadas, almacenarlas junto a su valencia (valor) y utilizarlas en el contexto pertinente para optimizar la toma de decisiones¹⁻³. Nos adaptamos al entorno en la medida en que este registro de eventos pasados nos permite anticipar en contextos similares posibles desenlaces del evento en curso, o bien seleccionar la acción apropiada para obtener/evitar aquello deseado/temido. De forma paulatina, este conocimiento se estructura en esquemas cognitivos, hábitos y reglas que son relativamente funcionales dadas las contingencias pasadas del ambiente. Si bien no constituye un sistema unitario, llamamos a este conjunto de funciones «memoria».

Las memorias recientemente adquiridas son inestables y requieren un proceso de «maduración» tiempo dependiente

que resulta en la estabilización de la traza⁴. La consolidación de la memoria transforma esta memoria inestable de corto plazo en una estable de larga duración. Inestabilidad de la traza significa, aquí, que esta nueva memoria se encuentra en un estado transitorio de fragilidad, sensible a la interferencia, cambio o pérdida de información. En los minutos u horas subsiguientes a la adquisición de una nueva memoria, la aplicación de un agente amnésico (por ejemplo *shock* electroconvulsivo, inhibidor de la síntesis de proteínas), un nuevo aprendizaje (nueva información) o un potenciador cognitivo (por ejemplo, cafeína) pueden interferir el proceso de guardado de la memoria o fortalecerlo^{5,6}. A fortiori, una memoria consolidada resulta en una traza estable que no es susceptible a las mismas alteraciones una vez finalizado dicho período crítico. Inicialmente la consolidación involucra la activación de cascadas de señalización intracelular, la modulación de la expresión de genes y la síntesis de productos génicos que alteran la eficacia sináptica (consolidación sináptica)^{7,8}. Después, las memorias consolidadas son reorganizadas en la memoria a largo plazo y distribuidas gradualmente en circuitos cerebrales más amplios (consolidación sistémica)⁹.

La consolidación de la memoria garantiza la permanencia de una representación interna y su disponibilidad para su potencial uso en distintos contextos mediante la reconstrucción de eventos pasados y la generación de predicciones^{10,11}. El conjunto de estas ideas acerca de una ventana crítica durante la formación de memorias y la necesidad de una fase de estabilización fueron cristalizadas en la década de los 60 para dar lugar al modelo estándar de consolidación de la memoria^{6,12}. Este modelo permitió avanzar considerablemente en el estudio de los mecanismos neurobiológicos de la formación de memorias. Sin embargo, una de las principales desventajas del modelo es que, si se acepta la existencia de un único período crítico de inestabilidad, entonces esto conduce a la conclusión contraintuitiva de que las memorias una vez consolidadas no pueden cambiar ni transformarse de manera perdurable.

Reconsolidación de memorias: introduciendo cambio y dinámica al modelo estándar

Retomando la dicotomía permanencia-cambio, el mundo consta de regularidades predecibles que nuestra memoria es capaz de almacenar, al mismo tiempo que algunas de estas reglas están sujetas a cambios tanto graduales como volátiles¹³. Si los organismos son definidos por su flexibilidad para adaptarse a distintos ambientes, ¿qué sucede con las memorias consolidadas cuando las predicciones basadas en experiencias previas no se ajustan a lo que ocurre? Una persona que considerábamos confiable puede dejar de serlo, nuestro restaurante favorito puede reducir su calidad, o una situación que nos resultaba inofensiva (como tomar una autopista) puede comenzar a parecernos amenazante. Frente a la detección de una incongruencia entre la información consolidada en la memoria y la nueva experiencia, es decir, cuando nuestra predicción no se ajusta a la realidad (error de predicción, EP), el sistema tiene 4 posibilidades: 1) ignorar la evidencia incongruente y perseverar en las predicciones iniciales¹⁴; 2) ignorar la evidencia incongruente y generar de la nueva experiencia una memoria aislada (nueva consolidación

como evento único¹⁵); 3) considerar el EP y, tras su repetición, generar una nueva memoria que inhiba la memoria original (extinción¹⁶) y 4) considerar el EP e incorporar la nueva información a la memoria ya consolidada (actualizar contenido) o afinar la intensidad de la predicción según la relevancia (actualizar fuerza¹⁷).

La desestimación del EP puede conducir a la rigidez de las memorias y, en consecuencia, conducir a decisiones subóptimas, como puede observarse en algunos trastornos psiquiátricos. Sin embargo, la posibilidad de actualizar en fuerza/contenido una memoria consolidada pone de manifiesto la naturaleza dinámica de la memoria. Este proceso es conocido como reconsolidación de la memoria^{18,19}. La hipótesis de la reconsolidación establece que, tras la presentación de un recordatorio específico capaz de inducir un EP, las memorias consolidadas pueden volver a un estado transitorio de inestabilidad (labilización) en el que requieren reestabilizarse para perdurar. Durante esta ventana de inestabilidad, las memorias consolidadas pueden ser afectadas nuevamente, modificadas o fortalecidas^{18,20,21} (fig. 1). De esta manera, la reconsolidación de memorias permite conservar su relevancia y nos habilita a adaptarnos de manera flexible a los cambios del ambiente.

Breve historia del concepto de reconsolidación de memoria

En contraste con el modelo estándar de consolidación de memorias y de su inmutabilidad, la psicología postulaba antaño que la memoria es un fenómeno reconstructivo, sujeto a cambios²². A fines de la década de los 60, algunos autores habían encontrado en roedores que, al día siguiente del entrenamiento, cuando la memoria ya estaba consolidada, la presentación de un recordatorio de lo aprendido el día anterior junto a la administración de un *shock* electroconvulsivo, inhibidor de síntesis proteica, u otro aprendizaje nuevo eran capaces de interferir la memoria consolidada, lo que resultaba en una amnesia retrógrada^{17,23-25}; al igual que durante la fase de consolidación de la memoria se evidenció que, tras la presentación del recordatorio, existe una nueva ventana crítica de inestabilidad de la memoria tiempo dependiente. Este fenómeno lo llamaron en esa época «amnesia dependiente de clave» y se mantuvo al margen de la discusión científica. Fue entre 1997 y 2000 cuando los grupos de Sara²⁶ y Ledoux²⁷ redescubrieron con técnicas modernas el proceso y lo denominaron *reconsolidación*. Estos grupos mostraron que la presentación de un recordatorio del aprendizaje ocurrido 24 h antes, seguido de la administración de agentes farmacológicos específicos (antagonistas de receptores NMDA o inhibidores de la síntesis proteica) interferían la memoria consolidada al ser evaluada 24 h después. Más tarde, la reconsolidación fue ampliamente demostrada en distintas especies y tratamientos amnésicos²⁸⁻³³. La reconsolidación de memorias implica cambios en la plasticidad cerebral y comparte algunos mecanismos con la consolidación, como la síntesis de proteínas, la transcripción de ARN y la participación de diversos neurotransmisores³⁴⁻³⁶. Sin embargo, la reconsolidación de memorias no recapitula la consolidación sino que constituyen procesos distintos. Por ejemplo, algunos factores de transcripción, como C/EBP y Zif268 y la cinasa ERK,

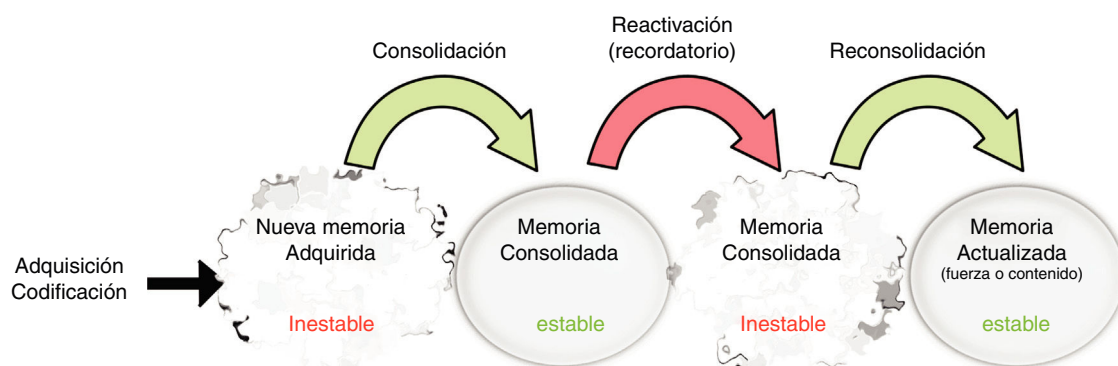


Figura 1 – Fases de la memoria. Las memorias recientemente adquiridas son almacenadas y estabilizadas por el proceso de consolidación. Cuando está inactiva, esta memoria no puede ser modificada. Tras la presentación de un recordatorio específico de la experiencia original, la memoria consolidada puede ser reactivada y volver a un periodo de inestabilidad (labilización) seguido por el proceso de reestabilización. Este proceso, al que denominamos reconsolidación, actualiza o modifica el contenido o la fuerza de la memoria.

Fuente: Adaptada de Fernández et al.¹⁷.

son reclutados diferencialmente durante la reconsolidación de memorias^{37,38}.

El engranaje de la reconsolidación de la memoria: error de predicción

El inicio del fenómeno no es automático. Si cada vez que nos encontráramos con cualquier recordatorio se disparara el proceso de reconsolidación de la memoria, esto constituiría un riesgo, ya que durante este fenómeno la memoria se pone en juego. El sistema protege la traza de modificaciones innecesarias. La presentación de un recordatorio, en una memoria consolidada, puede dar lugar a 2 procesos distintos: su evocación o su reactivación^{18,39}. El primer proceso involucra únicamente el uso de la memoria almacenada. En cambio, llamamos reactivación al proceso de evocación que dispara la presentación del recordatorio, por el cual la memoria pasa de un estado inactivo (insensible a interferentes) a uno activo (sensible a interferentes) y se inicia el proceso de reconsolidación²⁶. En consecuencia, no siempre que la memoria es evocada se reconsolida. La reactivación solo induce el proceso de reconsolidación si durante dicho proceso se genera un EP^{18,39,40}. El EP refiere a una incongruencia entre los eventos anticipados y lo que realmente ocurre⁴¹. Es una medida de cuán sorprendente es la ocurrencia de un evento. Comúnmente, para inducir un EP durante la reactivación se utiliza la omisión de un evento esperado asociado al contexto de aprendizaje^{28,33,42-44}. Así, por ejemplo, en una de las primeras demostraciones del proceso de reconsolidación, Pedreira et al.³² utilizaron, para reactivar una memoria contextual aversiva en cangrejos, 2 tipos de recordatorios. Al día siguiente del entrenamiento, a un grupo se le presentó el contexto de aprendizaje previamente asociado a un estímulo aversivo (pasaje de una sombra) pero en ausencia de este último y al otro grupo se le presentó el contexto junto al estímulo aversivo. Ambos grupos recibieron, tras la presentación del recordatorio, una inyección de un inhibidor de síntesis proteica como agente amnésico (fig. 2). Al día siguiente, el efecto amnésico solo se encontró en el primer grupo: el que fue reexpuesto al

contexto, pero al que se le omitió el pasaje de sombra esperado durante el recordatorio. La omisión del estímulo aversivo esperado (sombra) genera un EP e inicia el proceso de reconsolidación de la memoria. En cambio, cuando las predicciones se ajustan a lo aprendido, como en el grupo que fue reexpuesto al contexto junto al pasaje de la sombra, no se dispara el proceso de reconsolidación, ya que la memoria no requiere ser actualizada.

Se han utilizado también otras formas de EP capaces de iniciar la reconsolidación de una memoria, como entrenamiento adicional, el cambio de contingencia entre eventos o su relación temporal⁴⁵⁻⁵⁰.

Condiciones limitantes del proceso de reconsolidación de la memoria

El EP es una condición necesaria pero no suficiente para inducir el proceso de reconsolidación. Distintos factores como la edad y la fuerza de la memoria pueden actuar como *condiciones limitantes* del inicio del proceso^{35,51-54}. Por ejemplo, Suzuki et al.⁵⁵ estudiaron el efecto de la fuerza de la memoria en el proceso de reconsolidación. Para ello, entrenaron a ratones en un condicionamiento pavloviano aversivo. Según el grupo, los ratones recibieron uno (memoria débil) o 3 shocks eléctricos (memoria fuerte). Al día siguiente, la administración del inhibidor de síntesis de proteínas (anisomicina) junto a la presentación del recordatorio solo tuvo un efecto amnésico en el grupo que adquirió la memoria con un shock, pero no el grupo que recibió 3. Los autores concluyeron que las memorias fuertes son más resistentes a ser perjudicadas por agentes farmacológicos. Resultados similares con relación a la edad de la memoria en ratones fueron reportados por Milekic y Alberini⁵⁶, quienes encontraron que la administración de anisomicina junto a la reexposición al contexto (recordatorio) de aprendizaje solo tenía un efecto disruptivo cuando esta reexposición ocurría 2 o 7 días después del entrenamiento (memoria joven) pero no 14 o 28 días después de este (memoria vieja). Estos resultados fueron posteriormente confirmados por otros laboratorios^{51,53,57}. Sin embargo, cuando se

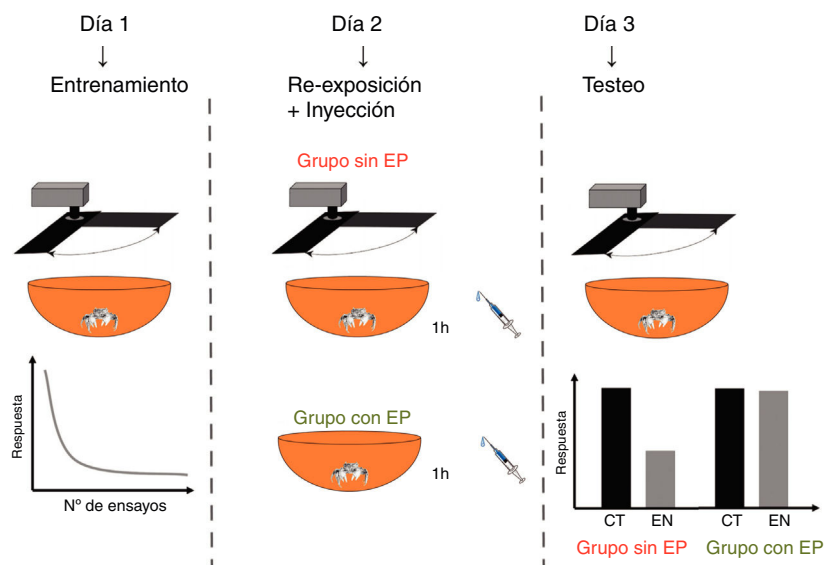


Figura 2 – Rol del error de predicción (EP) en la reconsolidación de una memoria aversiva del cangrejo *Neohelice granulata*. Experimento de 3 días. En el día 1, los animales son entrenados, con el pasar de los ensayos los niveles de respuesta (movimiento) frente al estímulo aversivo (pasaje de la sombra) disminuyen. En el día 2, un grupo de animales es reexpuesto al contexto de aprendizaje original sin el pasaje de la sombra (grupo sin EP), mientras que otro grupo es reexpuesto al contexto original con el pasaje de la sombra (grupo con EP). A continuación, ambos grupos reciben una inyección de cicloheximida (inhibidor de síntesis proteica). En el día 3, la memoria de ambos grupos es evaluada. Los animales en el grupo con EP muestran ausencia de retención de la memoria aversiva (memoria interferida), con niveles de respuesta similar a un grupo control no entrenado (CT). El grupo sin EP muestra la memoria conservada, lo que revela que la cicloheximida solo tiene un efecto amnésico cuando hay un EP y se inicia la reconsolidación de la memoria aversiva. Fuente: Adaptada de Pedreira et al.³².

utilizaron otros tipos de sesión de reactivación diferente (por ejemplo, cambio en la duración del recordatorio, aumento de la incongruencia), incluso memorias fuertes o viejas pudieron modificarse^{18,54}. Por lo tanto, no existe una sesión de reactivación universalmente efectiva para inducir el proceso de reconsolidación de la memoria y este proceso depende de la interacción entre las características de la memoria (fuerza, edad, etc.) y el tipo de reactivación utilizado (la clave elegida, su duración, etc.).

Aplicación traslacional del proceso de reconsolidación de la memoria

La investigación en la reconsolidación de memorias despertó interés clínico y se han generado propuestas traslacionales. Desde la «neurosis experimental» de Pavlov⁵⁸ hasta la neurociencia cognitiva actual han vinculado los problemas psiquiátricos con la memoria (formación, uso y mantenimiento⁵⁹⁻⁶¹). Dentro de esta *Weltanschauung*, el proceso de reconsolidación se postuló como el responsable del mantenimiento por fortalecimiento de algunas psicopatologías, pero también como una nueva herramienta terapéutica^{14,61-64}. Dado que la reconsolidación actúa sobre el re-guardado de la memoria, constituye una herramienta promisoriosa para «editar» memorias disfuncionales y, en teoría, imposibilitar la generalización o recaída sintomática⁶⁵.

El estudio del proceso de reconsolidación en poblaciones clínicas se encuentra en su infancia ya que la mayoría

de ellos fueron realizados en poblaciones «sanas». El abordaje traslacional del proceso de reconsolidación mostró algunos resultados promisorios. El propranolol (antagonista beta-adrenérgico) fue estudiado ampliamente como agente interferente de la reconsolidación de la memoria^{26,44,66}. Por ejemplo, Saladin et al.⁶⁷ utilizaron este fármaco para interferir la reconsolidación de una memoria asociada a drogas de abuso. Los participantes fueron expuestos a 2 claves asociadas a la droga (videos) e inmediatamente después recibieron propranolol o placebo. El antagonista beta-adrenérgico significativamente redujo las puntuaciones de abstinencia 24 h después de la reactivación de la memoria. Resultados similares fueron encontrados por Lonergan et al.⁶⁸ usando un guion elaborado por pacientes con abuso de sustancias durante la reactivación de la memoria, pero no en fumadores⁶⁹. Empero, más recientemente, 2 grupos independientes^{70,71} demostraron, en fumadores de tabaco, que un recordatorio (una pitada más descanso o un video corto de claves asociadas a la adicción) seguido de la administración de propranolol o de un entrenamiento de extinción (exposición a claves/contextos asociados al hábito) son efectivos y capaces de disminuir la abstinencia y el consumo parcial/total del cigarrillo. En otro estudio, Xue et al.⁷² utilizaron un entrenamiento de extinción para disrumpir la reconsolidación en este tipo de poblaciones⁷³. Adictos a la heroína en abstinencia fueron expuestos a un procedimiento de reactivación de memoria seguido de una exposición a claves controlada. El EP fue generado utilizando un video que contenía distintas claves

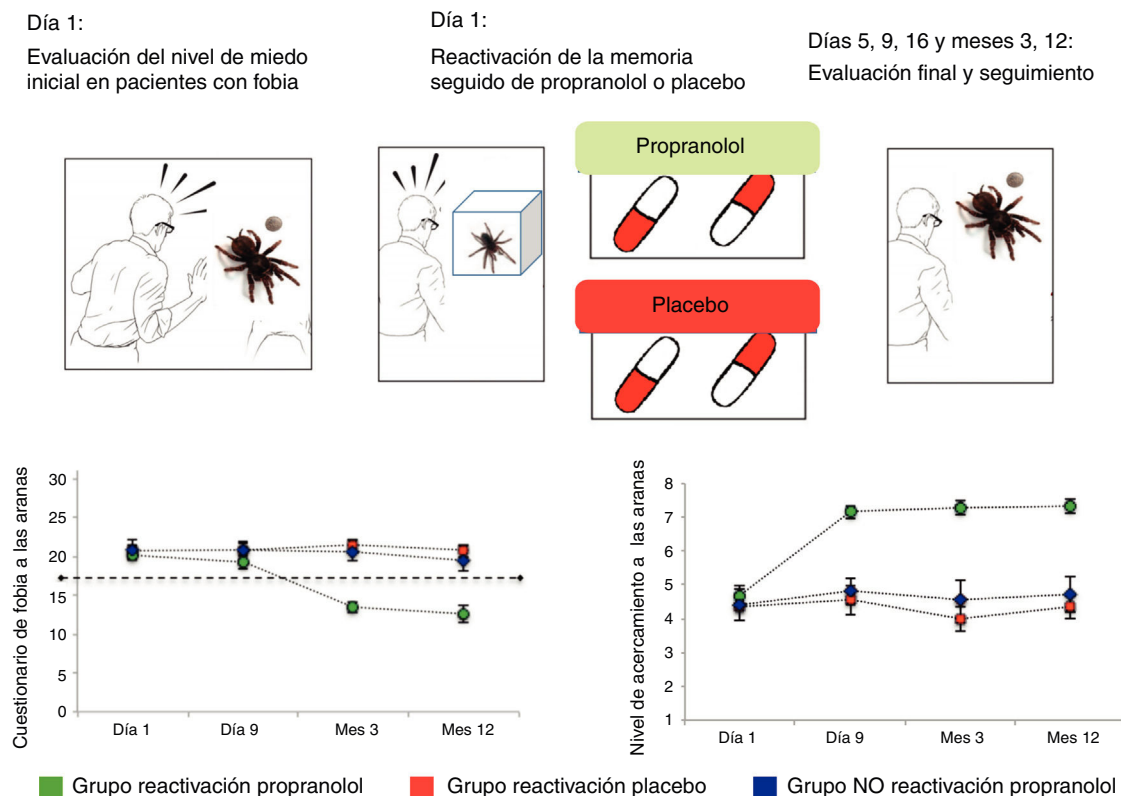


Figura 3 – Abordaje traslacional del proceso de reconsolidación de memorias en una población de pacientes con fobia a las arañas.

En el día 1, se mide el nivel de miedo basal y de acercamiento-proximidad de los pacientes frente a las arañas (cuanto están dispuestos a interactuar con ellas). En el día 2, los sujetos fueron reexpuestos a una araña por 3 minutos (EP) y, a continuación, se les administró una cápsula de propranolol (40 mg) o placebo por única vez. En los días 5, 9, 16 y los meses subsiguientes (9 y 12), los pacientes completaron un cuestionario de fobia a las arañas y realizaron el test de acercamiento comportamental a las arañas. Como se observa, solo el grupo con reactivación seguida de propranolol muestra una disminución sostenida en los puntajes del cuestionario de fobia a las arañas y un acercamiento máximo a ellas (incluso con interacción manual con el animal).

Fuente: Adaptada de Soeter y Kindt⁶⁴.

asociadas a la droga. Un grupo control solo miró imágenes neutras en la pantalla de la computadora. Luego, la sesión de extinción consistió en la exposición a las claves vinculadas a la heroína. Se observó una disminución significativa en los puntajes de abstinencia a la heroína (medidas mediante escalas psicométricas) y distrés en el grupo que 24 h antes había visto el video con imágenes vinculadas a drogas (sesión de reactivación) y luego recibió la sesión de extinción. El efecto encontrado permaneció luego de 30 y 180 días. Basados en estos resultados, los autores concluyeron que las estrategias basadas en la reconsolidación podrían emplearse como alternativas terapéuticas con el objetivo de interferir en las memorias asociadas a drogas de abuso.

Otra estrategia utilizada por Das et al.⁷⁴ en bebedores en exceso de alcohol fue usar un EP (omisión del refuerzo esperado) para disrumpir la reconsolidación. Los sujetos fueron expuestos a situaciones claves asociadas al alcohol, pero no les fue permitido beber (reactivación). Luego recibieron un entrenamiento de contracondicionamiento. Este procedimiento consistió en la asociación de las claves anteriormente positivas (recompensantes) con nuevas consecuencias negativas

(aversivas), como una solución amarga. Esta intervención sencilla redujo la valoración subjetiva de las claves vinculadas al alcohol y el sesgo atencional hacia ellas. Estos efectos se mantuvieron al menos una semana. Sería de gran valor contar en un futuro con estudios que apunten a investigar estos efectos sobre periodos de tiempo más largo.

Respecto a los trastornos de ansiedad, se hallaron resultados contradictorios en pacientes con trastorno por estrés postraumático. En estos experimentos, la reactivación de la memoria consistió en el uso de un guion personal imaginado seguido de la administración oral de propranolol. Brunet et al.⁷⁵ encontraron que esta intervención podía reducir la reactividad simpática frente al guion hasta una semana después. Por lo contrario, Tollenaar et al.⁷⁶ no encontraron diferencias 3 semanas después de la reactivación de la memoria. Sin embargo, recientemente, un ensayo controlado aleatorizado de 6 semanas, realizado por el grupo de Pitman del Hospital de Massachusetts, reveló que la reactivación de una memoria traumática bajo el efecto del propranolol una vez por semana es capaz de reducir significativamente la sintomatología.

Respecto a las fobias específicas, se encontró, en pacientes fóbicos a las arañas⁶⁵, que la administración del antagonista beta-adrenérgico, luego de la reactivación de la memoria, era capaz de reducir el miedo a las arañas (fig. 3). De forma interesante, el bloqueo de la reconsolidación de la memoria (el retorno del miedo) perduró al menos un año. Respecto a las fobias, otros grupos de investigación también estudiaron posibles intervenciones comportamentales. Maples-Keller et al.⁷⁷ compararon, en pacientes con fobia a volar en avión, el efecto de reactivar la memoria seguido de exposición contra otro grupo que solo recibió exposición. Tanto el recordatorio para reactivar la memoria fóbica como la exposición fueron aplicados mediante realidad virtual. El grupo con recordatorio observó un clip breve de realidad virtual: el despegue de un avión desde la perspectiva de una persona sentada. Luego de 10 min, la exposición consistió en clips de realidad virtual en los que los pacientes veían el recorrido desde el aeropuerto, ingreso al avión y el despegue. Los grupos con y sin recordatorio mostraron una reducción sintomática significativa, aunque los autores no encontraron diferencias entre grupos en las medidas clínicas en el seguimiento de la intervención (3, 6 y 12 meses). No obstante, a largo plazo, el grupo con recordatorio mostró niveles menores de activación simpática.

Un resultado similar fue hallado por Telch et al.⁷⁸ en pacientes fóbicos a las arañas y serpientes. Estos autores, utilizaron para reactivar la memoria una exposición muy breve al animal temido *in vivo* seguida de una exposición a los animales en bloques. Tanto en el seguimiento a corto como a largo plazo (un mes), los pacientes que recibieron la breve reactivación de memoria mostraron mayor acercamiento al animal en una batería de acercamiento comportamental como niveles reducidos de miedo reportado.

El conjunto de estos resultados señala la verosimilitud de intervenciones basadas en la reconsolidación de memoria. Es prematuro aventurar su utilidad clínica, pero los resultados obtenidos a la fecha son alentadores y determinan la importancia de la investigación básica en el campo. Extender dichos estudios en ensayos clínicos y poblacionales son necesarios para realizar el salto traslacional, mejorar la toma de decisiones de los agentes de salud y generar intervenciones viables en la clínica.

Por último, la potencial aplicación clínica de la reconsolidación de la memoria podría extenderse al fortalecimiento de la memoria por sucesivas reactivaciones^{19,53,57,79,80} y resultar beneficiosa para pacientes con problemas de memoria como los observados en el deterioro cognitivo leve, demencias o en accidentes cerebrovasculares.

Conclusiones

Se comenzó esta revisión dilucidando acerca de la dinámica entre la permanencia y el cambio en la memoria. Revisamos el concepto de reconsolidación para evidenciar como en la tensión de inestabilidad-estabilidad de las memorias, estas pueden ser actualizadas y conservar su relevancia. La psicología y la neurociencia plantean que la reducción del error de nuestras predicciones (reducir la sorpresa) es el motor de la adquisición y actualización-reconsolidación de la memoria. Aprendemos en la medida en que los fenómenos del

mundo nos sorprenden e inducen un EP. En el transcurso del aprendizaje, nuestras predicciones se ajustan cada vez más al entorno, al mismo tiempo que aumenta nuestra confianza en ellas. La adquisición de la memoria nos habilita a generar este tipo de representación interna de nuestra experiencia. Dejamos de aprender cuando los eventos y las consecuencias del mundo dejan de sorprendernos, ya que no hay nada distinto. Ahora bien, ¿cómo puedo aprender más o cambiar algo que ocurre exactamente como lo espero? La respuesta es simple: cuando los eventos y sus consecuencias difieren de nuestras predicciones iniciales y el mundo comienza a sorprendernos nuevamente. La incongruencia de una predicción puede diferir en distintas dimensiones, como la ocurrencia y omisión de acontecimientos, su intensidad o relación temporal. Es aquí donde interviene la reconsolidación de la memoria, actualizando en fuerza o contenido la representación interna almacenada. Finalmente, el proceso de reconsolidación de memorias tiene utilidad clínica potencial, que aún se encuentra en desarrollo.

Financiamiento

La presente revisión no cuenta con financiamiento público o privado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Santiago Merlo por facilitarnos la adaptación de la figura 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bubic A, von Cramon DY, Schubotz RI. Prediction, cognition and the brain. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:25, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2010.00025>.
2. Buzsáki G, Peyrache A, Kubie J. Emergence of cognition from action. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2014;79:41-50, <http://dx.doi.org/10.1101/sqb.2014.79.024679>.
3. Dudai Y. *Memory from A to Z: Keywords, concepts and beyond*. Nueva York: Oxford University Press; 2002.
4. Squire LR, Genzel L, Wixted JT, Morris RG. Memory consolidation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7, a021766.
5. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: A dialog between genes and synapses. *Biosci Rep*. 2001;21:565-611.
6. McGaugh JL. *Memory: A century of consolidation*. *Science*. 2000;287:248-51.
7. Abel T, Lattal KM. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:180-7.
8. Kitamura T, Ogawa SK, Roy DS, Okuyama T, Morrissey MD, Smith LM, et al. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*. 2017;356:73-8.
9. Gilboa A, Marlatte H. Neurobiology of schemas and schema-mediated memory. *Trends Cogn Sci*. 2017.

10. Dudai Y. Predicting not to predict too much: How the cellular machinery of memory anticipates the uncertain future. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2009;364:1255–62.
11. Niv Y. Reinforcement learning in the brain. *J Math Psychol.* 2009;53:139–54.
12. Nader K. Reconsolidation and the dynamic nature of memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(10.), <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a021782>.
13. Den Ouden HE, Friston KJ, Daw ND, McIntosh AR, Stephan KE. A dual role for prediction error in associative learning. *Cereb Cortex.* 2009;19:1175–85.
14. Fernández RS, Pedreira ME, Boccia MM. Does reconsolidation occur in natural settings? Memory reconsolidation and anxiety disorders. *Clin Psychol Rev.* 2017;57:45–58.
15. Gershman SJ, Monfils M-H, Norman KA, Niv Y. The computational nature of memory modification. *eLife.* 2017;6:e23763, <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.23763>.
16. Bouton ME. Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychol Bull.* 1993;114:80.
17. Gordon WC. Mechanisms of cue-induced retention enhancement. *Inf Process Anim Mem Mech.* 1981: 319–39.
18. Fernández RS, Boccia MM, Pedreira ME. The fate of memory: Reconsolidation and the case of prediction error. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;68:423–41.
19. Forcato C, Fernandez RS, Pedreira ME. Strengthening a consolidated memory: The key role of the reconsolidation process. *J Physiol (Paris).* 2014;108:323–33.
20. Dudai Y. The restless engram: Consolidations never end. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:227–47.
21. Fernández RS, Bavassi L, Kaczer L, Forcato C, Pedreira ME. Interference conditions of the reconsolidation process in humans: The role of valence and different memory systems. *Front Hum Neurosci.* 2016;10, <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2016.00641>.
22. Hassabis D, Maguire EA. Deconstructing episodic memory with construction. *Trends Cogn Sci.* 2007;11:299–306.
23. Lewis DJ. Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull.* 1979;86:1054.
24. Misanin JR, Miller RR, Lewis DJ. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science.* 1968;160:554–5.
25. Spear NE. Retrieval of memory in animals. *Psychol Rev.* 1973;80:163.
26. Przybyslawski J, Sara SJ. Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behav Brain Res.* 1997;84:241–6.
27. Nader K, Schafe GE, Le Doux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature.* 2000;406:722–6, <http://dx.doi.org/10.1038/35021052>.
28. Alberini CM. Memory reconsolidation. San Diego, CA, US: Elsevier Academic Press; 2013.
29. Boccia MM, Blake MG, Krawczyk MC, Baratti CM. Hippocampal alpha 7 nicotinic receptors modulate memory reconsolidation of an inhibitory avoidance task in mice. *Neuroscience.* 2010;171:531–43.
30. Krawczyk MC, Fernández RS, Pedreira ME, Boccia MM. Toward a better understanding on the role of prediction error on memory processes: From bench to clinic. *Neurobiol Learn Mem.* 2017;142:13–20.
31. Lee JLC. Memory reconsolidation mediates the updating of hippocampal memory content. *Front Behav Neurosci.* 2010;4:168, <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00168>.
32. Pedreira ME, Pérez-Cuesta LM, Maldonado H. Mismatch between what is expected and what actually occurs triggers memory reconsolidation or extinction. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* 2004;11:579–85, <http://dx.doi.org/10.1101/lm.76904>.
33. Schiller D, Monfils M-H, Raio CM, Johnson DC, LeDoux JE, Phelps EA, et al. Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature.* 2010;463:49–53.
34. Alberini CM. Mechanisms of memory stabilization: Are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci.* 2005;28:51–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2004.11.001>.
35. Finnie PSB, Nader K. The role of metaplasticity mechanisms in regulating memory destabilization and reconsolidation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36:1667–707, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.03.008>.
36. Flavell CR, Lambert E, Winters BD, Bredy TW. Mechanisms governing the reactivation-dependent destabilization of memories and their role in extinction. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:214.
37. Alberini CM, Le Doux JE. Memory reconsolidation. *Curr Biol.* 2013;23:R746–50.
38. Tronson NC, Taylor JR. Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:262–75.
39. Exton-McGuinness MT, Patton RC, Sacco LB, Lee JL. Reconsolidation of a well-learned instrumental memory. *Learn Mem.* 2014;21:468–77.
40. Pedreira ME, Maldonado H. Protein synthesis subserves reconsolidation or extinction depending on reminder duration. *Neuron.* 2003;38:863–9.
41. Rescorla RA, Wagner AR. A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. *Class Cond II Curr Res Theory.* 1972:64–99.
42. De Oliveira Alvares L, Crestani AP, Cassini L, Haubrich J, Santana F, Quillfeldt JA, et al. Reactivation enables memory updating, precision-keeping and strengthening: Exploring the possible biological roles of reconsolidation. *Neuroscience.* 2013 Aug 6;244:42–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.005>.
43. Forcato C, Argibay PF, Pedreira ME, Maldonado H. Human reconsolidation does not always occur when a memory is retrieved: The relevance of the reminder structure. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;91:50–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2008.09.011>.
44. Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: Erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nat Neurosci.* 2009;12:256–8.
45. Alfei JM, Monti RIF, Molina VA, Bueno AM, Urcelay GP. Prediction error and trace dominance determine the fate of fear memories after post-training manipulations. *Learn Mem Cold Spring Harb NY.* 2015;22:385–400.
46. Boccia MM, Blake MG, Acosta GB, Baratti CM. Memory consolidation and reconsolidation of an inhibitory avoidance task in mice: Effects of a new different learning task. *Neuroscience.* 2005;135:19–29.
47. Díaz-Mataix L, Martinez RCR, Schafe GE, LeDoux JE, Doyère V. Detection of a temporal error triggers reconsolidation of amygdala-dependent memories. *Curr Biol CB.* 2013;23:467–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.053>.
48. Liu J, Zhao L, Xue Y, et al. An unconditioned stimulus retrieval extinction procedure to prevent the return of fear memory. *Biol Psychiatry.* 2014;76:895–901.
49. Reichelt AC, Exton-McGuinness MT, Lee JL. Ventral tegmental dopamine dysregulation prevents appetitive memory destabilization. *J Neurosci.* 2013;33:14205–10.
50. Winters BD, Tucci MC, Jacklin DL, Reid JM, Newsome J. On the dynamic nature of the engram: Evidence for circuit-level reorganization of object memory traces following reactivation. *J Neurosci.* 2011;31:17719–28.
51. Baratti CM, Boccia MM, Blake MG, Acosta GB. Reactivated memory of an inhibitory avoidance response in mice is sensitive to a nitric oxide synthase inhibitor. *Neurobiol Learn Mem.* 2008;89:426–40.

52. Eisenberg M, Dudai Y. Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in Medaka: Old fears don't die. *Eur J Neurosci*. 2004;20:3397–403.
53. Forcato C, Fernandez RS, Pedreira ME. The role and dynamic of strengthening in the reconsolidation process in a human declarative memory: What decides the fate of recent and older memories? *PloS One*. 2013;8:e61688.
54. Wang S-H, de Oliveira Alvares L, Nader K. Cellular and systems mechanisms of memory strength as a constraint on auditory fear reconsolidation. *Nat Neurosci*. 2009;12:905–12, <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2350>.
55. Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, Masushige S, Silva AJ, Kida S, et al. Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2004;24:4787–95, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5491-03.2004>.
56. Milekic MH, Alberini CM. Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*. 2002;36:521–5.
57. Inda MC, Muravieva EV, Alberini CM. Memory retrieval and the passage of time: From reconsolidation and strengthening to extinction. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011;31:1635–43, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4736-10.2011>.
58. Pavlov IP, Anrep GV. Conditioned reflexes. Massachusetts, US: Courier Corporation; 2003.
59. Bouton ME, Mineka S, Barlow DH. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychol Rev*. 2001;108:4–32, <http://dx.doi.org/10.1037/00331.4-295X108>.
60. Le Doux JE, Pine DS. Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *Am J Psychiatry*. 2016;173:1083–93.
61. Nader K, Hardt O, Lanius R. Memory as a new therapeutic target. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15:475–86.
62. Kindt M. The surprising subtleties of changing fear memory: A challenge for translational science. *Phil Trans R Soc B*. 2018;373:20170033.
63. Lane RD, Ryan L, Nadel L, Greenberg L. Memory reconsolidation, emotional arousal and the process of change in psychotherapy: New insights from brain science. *Behav Brain Sci*. 2014;1–80.
64. Soeter M, Kindt M. An abrupt transformation of phobic behavior after a post-retrieval amnesic agent. *Biol Psychiatry*. 2015;78:880–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.006>.
65. Monfils MH, Holmes EA. Memory boundaries: opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *Lancet Psychiatry*. 2018.
66. Tollenaar MS, Elzinga BM, Spinhoven P, Everaerd W. Psychophysiological responding to emotional memories in healthy young men after cortisol and propranolol administration. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;203:793–803.
67. Saladin ME, Gray KM, McRae-Clark AL, et al. A double blind, placebo-controlled study of the effects of post-retrieval propranolol on reconsolidation of memory for craving and cue reactivity in cocaine dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226:721–37.
68. Lonergan M, Saumier D, Tremblay J, Kieffer B, Brown TG, Brunet A, et al. Reactivating addiction-related memories under propranolol to reduce craving: A pilot randomized controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2016;50:245–9.
69. Das RK, Hindocha C, Freeman TP, Lazzarino AI, Curran HV, Kamboj SK, et al. Assessing the translational feasibility of pharmacological drug memory reconsolidation blockade with memantine in quitting smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232:3363–74.
70. Germeroth LJ, Carpenter MJ, Baker NL, Froeliger B, LaRowe SD, Saladin ME, et al. Effect of a brief memory updating intervention on smoking behavior: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:214–23.
71. Xue Y-X, Deng J-H, Chen Y-Y, et al. Effect of selective inhibition of reactivated nicotine-associated memories with propranolol on nicotine craving. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:224–32.
72. Xue Y-X, Luo Y-X, Wu P, et al. A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*. 2012;336:241–5.
73. Agren T, Engman J, Frick A, et al. Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science*. 2012;337:1550–2.
74. Das RK, Lawn W, Kamboj SK. Rewriting the valuation and salience of alcohol-related stimuli via memory reconsolidation. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e645.
75. Brunet A, Thomas É, Saumier D, et al. Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2014;59:228.
76. Tollenaar MS, Elzinga BM, Spinhoven P, Everaerd W. Psychophysiological responding to emotional memories in healthy young men after cortisol and propranolol administration. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;203:793–803.
77. Maples-Keller JL, Price M, Jovanovic T, et al. Targeting memory reconsolidation to prevent the return of fear in patients with fear of flying. *Depress Anxiety*. 2017.
78. Telch MJ, York J, Lancaster CL, Monfils MH. Use of a brief fear memory reactivation procedure for enhancing exposure therapy. *Clin Psychol Sci*. 2017;5:367–78.
79. Fernández RS, Bavassi L, Forcato C, Pedreira ME. The dynamic nature of the reconsolidation process and its boundary conditions: Evidence based on human tests. *Neurobiol Learn Mem*. 2016;130:202–12.
80. Wymbs NF, Bastian AJ, Celnik PA. Motor skills are strengthened through reconsolidation. *Curr Biol*. 2016;26:338–43.