



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



FACULTAD DE  
PSICOLOGÍA Y LOGOPEDIA  
Universidad de Málaga

## ¿Pueden borrarse los recuerdos de miedo?

Trabajo de fin de grado de Almudena Tello Sánchez,  
tutorizado por María José Quintero Felipe y Francisco José López Gutiérrez

### Resumen

En los últimos años ha resurgido una aproximación controvertida a la problemática de la alta tasa de recaídas que presenta la terapia de exposición. Teóricamente, la reaparición de un miedo ya tratado se debe a la competición entre el aprendizaje excitatorio inicial y un nuevo aprendizaje inhibitorio introducido por el entrenamiento en extinción en la que el primero se muestra superior. Para afrontar esto, se propone la debilitación de este aprendizaje original mediante su reactivación y posterior bloqueo de reconsolidación a través de diferentes métodos farmacológicos o comportamentales. Queda patente en este trabajo la gran variabilidad e inconsistencia de métodos y resultados que caracteriza este paradigma y que, por un lado, invitan a continuar la investigación dirigida a alcanzar conclusiones firmes y, por otro, cuestionan la aplicabilidad de esta estrategia para el tratamiento de diferentes psicopatologías.

Palabras Clave: reactivación-extinción, reconsolidación, terapia de exposición, extinción del miedo

### Abstract

In recent years, a controversial approach to the high rate of relapse in exposure therapy has resurfaced. Theoretically, the recovery of an already treated fear can be explained due to the competition that seems to take place between initial excitatory learning and a new inhibitory learning (produced by training in extinction) in which the former is shown superior. To address this matter, the weakening of the original learning is proposed by means of reactivating it and blocking its reconsolidation through pharmacological or behavioural methods. The great variability and inconsistency of methods and results that characterize this paradigm is shown in this work, which, on the one hand, invites to continue the research aimed at reaching firm conclusions and, on the other hand, questions the applicability of this strategy for the treatment of different psychopathologies.

Keywords: postretrieval extinction, reactivation-extinction, reconsolidation, exposure therapy, fear extinction

## Introducción

Son muchos los hitos alcanzados por la investigación en el campo del aprendizaje desde que Iván Pávlov definiera lo que conocemos como el Condicionamiento Clásico (1927): el proceso mediante el cual un estímulo inicialmente neutro se asocia a otro, conocido como estímulo incondicionado (EI), que induce, de forma natural, una respuesta en el individuo. A partir del momento en el que ambos estímulos se emparejan, el primero pasa a conocerse como estímulo condicionado (EC) y a provocar la misma respuesta (respuesta condicionada o RC) que el EI al que está emparejado.

La adquisición de RCs y su posterior extinción conforma un eje central en el estudio del comportamiento humano. Tanto es así que el tema que nos ocupa se delimita a la extinción de un tipo de RC concreto: el miedo. El miedo y la ansiedad son fuentes de gran desasosiego para los seres humanos y, si son lo bastante severos, pueden dar lugar a graves problemas psicológicos y conductuales. (Domjan, 2015, p. 72). El reconocimiento de que el miedo adquirido por condicionamiento simple juega un papel importante en ciertas psicopatologías y su tratamiento, junto a la creciente comprensión de los mecanismos involucrados en este aprendizaje, justifican el incremento exponencial en el número de estudios relacionados con fenómenos de extinción experimental publicados en los últimos años (Delamater y Westbrook, 2014). Son muchas, por lo tanto, las investigaciones destinadas a delimitar cómo se adquiere y, sobre todo, cómo se puede extinguir la respuesta de miedo.

La extinción de una RC consiste en la disminución de su ocurrencia mediante la exposición del individuo a las señales (EC) que provocan la RC de miedo sin que se presente el EI aversivo. La teoría indica que la ausencia repetida de la consecuencia temida produce la extinción de la respuesta de miedo y, en el contexto clínico, esto se induce mediante terapia de exposición, cuya meta es revertir los efectos de la adquisición. Esta estrategia es ampliamente usada en el ámbito terapéutico debido a su eficacia para el tratamiento de psicopatologías caracterizadas por una reacción ansiosa o de miedo, entre las que se encuentran, por ejemplo, las fobias y trastornos como el de estrés postraumático (TEPT) y obsesivo compulsivo (TOC). La práctica de la extinción y la terapia de exposición están bien establecidas en entornos de investigación y clínicos respectivamente (Auber et al., 2013). Se podría decir que las terapias expositivas constituyen la forma clínica de la extinción, que, a su vez, es el modelo empírico utilizado para el estudio de estas. Ejemplos de esto son los trabajos enfocados a aclarar la aplicabilidad de la terapia de exposición en el tratamiento de la ansiedad (Craske et al., 2014), trastornos de adicciones (Martin et al., 2010), trastorno de pánico y agorafobia (Siegmund et al., 2011) o dependencia del alcohol (Mellentin et al., 2017) entre otros.

Las psicoterapias más efectivas en extinción de miedos utilizan técnicas de exposición, aunque presentan una alta tasa de recaídas en forma de retorno del miedo (Vervliet et al., 2013). El regreso de la conducta de miedo tiene lugar, tanto en el contexto clínico como de laboratorio, mediante fenómenos como la recuperación espontánea y la renovación, ambas fruto de los efectos del tiempo y el cambio de contexto, respectivamente, sobre el mantenimiento de la extinción. Además de estos, eventos como una exposición imprevista al EI temido (en el caso del restablecimiento) o a nuevos emparejamientos entre el EC y el EI (readquisición) provocan la reaparición de la RC en el individuo.

El retorno del miedo en contextos terapéuticos supone dos cuestiones: en primer lugar, implica serias limitaciones para el mantenimiento a largo plazo del éxito de los tratamientos de ansiedad; en segundo, lleva a la conclusión de que el entrenamiento en extinción no implica la desaparición del aprendizaje excitatorio inicial EC-EI, sino que introduce uno inhibitorio alternativo y ambos coexisten en el repertorio del individuo (Vervliet et al., 2013).

Actualmente la investigación en esta área está centrada en optimizar los resultados de los tratamientos en extinción de miedos a largo plazo mediante el fortalecimiento del aprendizaje inhibitorio introducido durante el entrenamiento. Torrents-Rodas et al. (2015) proporcionan ejemplos de estrategias clínicas que potencian la recuperación de este aprendizaje, como la violación de expectativas, el refuerzo ocasional, la manipulación de la variabilidad y la retirada de señales de seguridad, entre otras. Esta revisión, sin embargo, se centra en dar luz a la alternativa, hasta hace veinte años considerada imposible, de debilitar el recuerdo del miedo.

Ya en 1927 Pávlov encontró una mayor facilidad para extinguir RCs recién adquiridas que otras con más antigüedad. Autores como Myers et al. (2006) hipotetizan que la extinción inmediata de un aprendizaje interfiere con su consolidación, lo que debilitaría el recuerdo de la asociación aprendida e interferiría con su estabilización en la memoria a largo plazo. Esta aproximación, por un lado, no es viable en la práctica, donde los pacientes llegan a terapia años después de haber adquirido un miedo y, por otro, presenta resultados contradictorios en estudios tanto con ratas como con sujetos humanos. Aun así, esta idea supone un punto de partida, al menos a nivel teórico, para el planteamiento de estrategias clínicas enfocadas a debilitar el recuerdo del miedo. De hecho, es esta posibilidad la que explora

el paradigma de la interrupción de la reconsolidación de los recuerdos. Cuando un recuerdo es recuperado por un individuo de su memoria (por ejemplo, por exposición a una señal que activa ese recuerdo), este vuelve a 'reescribirse' en el almacén a largo plazo. El proceso por el que se vuelven a grabar los recuerdos en la memoria es conocido como reconsolidación y se hipotetiza que puede ser manipulado para impedir o dificultar el acceso a los recuerdos de miedo en los individuos tratados.

Para presentar esta aproximación a la extinción de miedos, se divide el paradigma presente en dos tipos de manipulaciones: intervenciones farmacológicas y comportamentales. Las primeras se expondrán mediante el resumen de los avances de las últimas dos décadas enfocados a bloquear la consolidación y reconsolidación mediante el uso de medicamentos. Seguidamente, se comentará cómo surge, en el ámbito comportamental, una forma de intervención que aspira a evitar los efectos potencialmente nocivos de los agentes químicos sustituyéndolos por un entrenamiento en extinción aplicado. Se expondrán e interpretarán los resultados de cada línea de trabajo desde una perspectiva traslacional que ordenará la información en base a los sujetos experimentales tratados (animales, sujetos humanos o población clínicamente relevante).

A lo largo del presente documento, quedará patente la gran variabilidad de procedimientos y resultados que caracterizan el área de estudio. Este trabajo pretende arrojar luz sobre cuáles son los parámetros experimentales demostrados como eficaces y cuáles se mantienen pendientes de confirmación. También se presenta la hipótesis extendida en el área comportamental sobre las 'condiciones límite', es decir, la existencia de una serie de variables moduladoras del efecto de la reconsolidación. El resumen del panorama actual en el ámbito tratado se complementará con un punto de vista crítico sobre estas inconsistencias y contrario a la hipótesis comentada.

### ***Manipulaciones Farmacológicas De La Consolidación Y La Reconsolidación De La Memoria***

Lonergan et al. (2013) definen el fenómeno de la consolidación como el proceso dependiente del tiempo que consiste en transferir un nuevo aprendizaje desde la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo, donde aspira a almacenarse permanentemente. Para consolidar un nuevo aprendizaje en la memoria a largo plazo se debe dar la síntesis de una serie de proteínas (Lonergan et al., 2013), lo que ocurre durante las dos horas posteriores a la adquisición del mismo (Hernández y Abel, 2008).

Por otro lado, Monfils y Holmes (2018) definen la reconsolidación como un conjunto de procesos hipotéticos que ocurren cuando un recuerdo ya consolidado es recuperado de la memoria a largo plazo y se vuelve a almacenar. La teoría de la reconsolidación (Misanin et al., 1968) postula que al recuperar un recuerdo este debe volver a afianzarse en la memoria a largo plazo, es decir, vuelve a pasar por un proceso de consolidación del que dependerá su permanencia. Esta idea deriva en la siguiente aplicación: bloquear la reconsolidación de los recuerdos problemáticos podría dificultar su presencia en el sistema de memoria. Los beneficios terapéuticos de una herramienta así son relevantes para el tratamiento de muchos problemas psicológicos (Lonergan et al., 2013), lo que justifica el interés de algunos investigadores por la materia.

Revisiones recientes como la de Walsh et al. (2018) reflejan cómo durante las últimas dos décadas se ha investigado y descubierto que, al recuperar recuerdos ya consolidados en la memoria a largo plazo, estos entran en un periodo de inestabilidad en el que parecen volverse modificables (Robinson y Franklin, 2010; Suzuki et al., 2004). Aprovechando esto, el proceso empírico de la reconsolidación se divide en dos pasos diferenciables temporal y farmacológicamente: en primer lugar, la reactivación o desestabilización de un recuerdo previamente consolidado inducida por su recuperación y, seguidamente, su posterior afianzamiento en la memoria de forma actualizada o reforzada (Walsh et al., 2018).

De forma similar a la consolidación, la recuperación de un recuerdo y, por lo tanto, su paso a un estado debilitado continúa con la síntesis de una serie de proteínas necesaria para su (re)afianzamiento en la memoria. Se estipula que la interferencia en esta síntesis de proteínas no solo es factible mediante el uso de medicamentos, sino que, además, potencialmente exitosa para debilitar el recuerdo recién recuperado. Este apartado estará dedicado a resumir los avances empíricos alcanzados a este respecto en los últimos 20 años.

### ***Manipulaciones Farmacológicas En Animales***

Como es de suponer, la naturaleza potencialmente invasiva de las sustancias empleadas para producir el bloqueo farmacológico del proceso de reconsolidación justifica que la investigación se haya realizado mayormente en animales no humanos (Bolsoni y Zuardi, 2019; Schiller y Phelps, 2011; Walsh et al., 2018). Sin ir más lejos, la mayoría de los fármacos inhibidores de proteínas empleados en los estudios iniciales sobre la reconsolidación de la memoria son tóxicos, por lo que no pueden ser utilizados en humanos (Monfils y Holmes, 2018).

Uno de los trabajos que sirven de fundamento para la teoría de la reconsolidación es el de Nader et al. (2000). Este artículo demuestra la posibilidad de desestabilizar los recuerdos ya consolidados y la presencia de una síntesis de proteínas para que estos se vuelvan a almacenar. Para ello, un grupo de roedores adquirió una asociación condicionada de miedo entre un tono acústico (EC) y un shock eléctrico (EI) que fue posteriormente recuperada mediante la emisión del tono sin que se presentara el EI. Seguidamente se suministró un inhibidor de proteínas (anisomicina) que, según los resultados, redujo la RC (congelamiento y reacción de alarma), bloqueando, por lo tanto, la reconsolidación de la asociación aprendida en la primera fase del estudio (Monfils y Holmes, 2018).

A raíz de los descubrimientos de Nader et al. (2000), surgen otros estudios posteriores en sujetos animales que sugieren que, además de la degradación de proteínas (Jarome et al., 2011), es necesaria la desestabilización de los recuerdos para que estos sean modificables (Mamou et al., 2006; Milton et al., 2013; Piñeyro et al., 2013). Esta desestabilización, a su vez, sólo ocurre si los recuerdos son reactivados, preferiblemente mediante la exposición a componentes sensoriales presentes en la asociación inicial (Monfils y Holmes, 2018).

El periodo de tiempo en el que los recuerdos permanecen desestabilizados recibe el nombre de ventana de reconsolidación. Es el momento en el que ocurre la síntesis de proteínas que inducirá la plasticidad sináptica necesaria para la consolidación de la memoria. Como se viene comentando, estudios en animales avalan que, durante este proceso, el almacenaje de la memoria puede ser sabotado al inhibir farmacológicamente esta síntesis de proteínas (Exton-McGuinness et al., 2015).

La revisión de Monfils y Holmes (2018) resalta tres características de la ventana de reconsolidación: es finita, no afecta a la memoria a corto plazo y las modificaciones durante la misma probablemente sean graduales. Actualmente no es posible delimitar con exactitud la duración de este periodo, aunque se estipula que el límite puede estar situado alrededor de las 6 horas posteriores (Nader et al., 2000) y que los recuerdos no se modificarían de forma abrupta, aunque la administración de fármacos podría potenciar esa posibilidad. En cuanto a la no afectación de la memoria a corto plazo, estudios en animales como los de Nader et al. (2000) y Duvarci y Nader (2004) sobre la administración de anisomicina prueban que los efectos de su administración no son observables durante las 3 o 4 primeras horas desde la recuperación de los recuerdos, pero emergen después de una noche de sueño (Monfils y Holmes, 2018).

### ***Fármacos Utilizados Para Interrumpir La Reconsolidación De Recuerdos En Animales***

En una revisión reciente, Bolsoni y Zuardi (2019) encontraron que alrededor del 70% de los estudios farmacológicos interferían en el proceso de reconsolidación mediante el uso de propranolol. Este fármaco es un bloqueador de receptores betaadrenérgicos que ejerce efectos sobre el sistema noradrenérgico y tiene un papel inhibitorio en la síntesis de proteínas (Loneragan et al., 2013). Además, es una droga bien estudiada tanto en la consolidación como en la reconsolidación de recuerdos aversivos en animales y ha demostrado su eficacia para reducir la respuesta de miedo incluso cuando la adquisición del mismo estaba potenciada farmacológicamente (Bolsoni y Zuardi, 2019).

Los resultados han sido principalmente satisfactorios y se explican, en primer lugar, por un posible mecanismo de acción que consiste en interferir en la transcripción genética y, por lo tanto, en la síntesis de proteínas necesarias para dar lugar a la consolidación y reconsolidación de los recuerdos (Bolsoni y Zuardi, 2019). En segundo lugar, el conocimiento de que la administración de hormonas del estrés como la epinefrina y la corticosterona mejoran estos procesos lleva a la conclusión de que un betabloqueante como el propranolol interferirá en ambos (Bolsoni y Zuardi, 2019) y así lo demuestran múltiples estudios (Abrari et al., 2008; Schneider et al., 2014).

Comentan Walsh et al. (2018) que la farmacología básica de otros sistemas de neurotransmisores o neuromoduladores no está siendo tan estudiada como la del sistema noradrenérgico. Por ejemplo, es conocido el papel del sistema de estrés y de los glucocorticoides en la memoria, así como que su alteración está implicada en diferentes trastornos (de Quervain et al. 2016), pero no sus efectos sobre la reconsolidación de recuerdos. Lo mismo ocurre con la manipulación de la vía mTOR (Walsh et al., 2018) que, a pesar de que existen estudios que demuestran la capacidad de la rapamicina para interferir en la reconsolidación de recuerdos en roedores (Blundell et al., 2008), se mantiene como un área de estudio incipiente (Walsh et al., 2018).

### **Manipulaciones Farmacológicas En Humanos**

Los estudios basados en la consolidación de la memoria en humanos generalmente replican el trabajo de Cahill et al. (1994). En este estudio, se administraba propranolol o placebo entre los 60 y 90 minutos anteriores a la visualización de unas diapositivas acompañadas de una narración neutral o negativa. Posteriormente, se evaluaba la capacidad para acceder a él en los siguientes siete días. Los resultados demostraron que el fármaco tuvo efectos en el almacenamiento de la historia negativa pero no la neutral.

En comparación con el trabajo en experimentación animal, la intervención farmacológica de la reconsolidación de recuerdos en humanos está escasamente estudiada, principalmente debido a una cantidad destacable de dificultades e impedimentos metodológicos (Bolsoni y Zuardi, 2019) y al reto que supone adaptar procedimientos potencialmente invasivos a la investigación humana (Monfils y Holmes, 2018).

A diferencia de los estudios en animales, que presentan homogeneidad en el empleo del condicionamiento, los protocolos usados en el estudio de la reconsolidación en sujetos humanos incluyen paradigmas de condicionamiento, tareas de memoria declarativa y de diseño de guiones (Lonergan, 2013). Estos recuerdos tienen en común, a pesar de derivar de mecanismos diferentes, el ser considerados emocionales y, por lo tanto, sujetos al bloqueo de su reconsolidación (Schiller y Phelps, 2011). Por lo general, las tres estrategias siguen un protocolo similar al de Cahill et al. (1994), en el que se reactiva un recuerdo (ya sea una asociación entre estímulos, un aprendizaje declarativo o un recuerdo episódico) entre 60 y 90 minutos después de recibir el fármaco y se evalúa la memoria del participante durante los siete días siguientes.

Una de las necesidades metodológicas que presenta la investigación en humanos es, en primer lugar, desarrollar una forma de identificar cuándo ha tenido lugar la desestabilización de un recuerdo (Visser et al., 2018) y, en segundo, idear y seguir un método claro que permita reactivar y desestabilizar la memoria en el contexto experimental (Monfils y Holmes, 2018).

En la revisión de Bolsoni y Zuardi (2019) queda patente la variabilidad metodológica en el estudio del bloqueo farmacológico de la reconsolidación en humanos, en los que se utilizan dosis orales de propranolol variables (Brunet et al., 2008; Kindt et al., 2009; Soeter y Kindt, 2010, 2012; Schwabe et al., 2012) y, en algunos casos, combinado con otros medicamentos. También se utilizan fármacos como la metirapona (Marin et al., 2011) o la hidrocortisona (Drexler et al., 2015, 2016).

Además de su uso predominante en el bloqueo de la reconsolidación, el propranolol se utiliza comúnmente para el tratamiento de migrañas, taquicardias y ansiedad por desempeño (Lonergan et al., 2013). Tal vez un empleo tan generalizado y los efectos del fármaco sobre el sistema noradrenérgico sean lo que facilita su disponibilidad como terapia secundaria para el tratamiento de trastornos y estados de ansiedad. Los estudios recogidos en Lonergan et al. (2013) demuestran que el propranolol es capaz de bloquear la consolidación y la reconsolidación, aunque en este último caso, los efectos son menos robustos y presentan una mayor heterogeneidad. Aun así, tanto esta sustancia como la rapamicina (posible inhibidor de la vía mTOR) continúan siendo estudiadas como bloqueadores de la reconsolidación (Monfils y Holmes, 2018). Algo similar ocurre con fármacos como la metirapona y la hidrocortisona, que inhiben la secreción de glucocorticoides y pueden causar un deterioro en la recuperación de los recuerdos emocionales (de Quervain et al., 2009).

Adicionalmente, la mifeprestona, otro antagonista glucocorticoide, también muestra potencial para reducir el miedo condicionado en humanos, tal y como se puede observar en estudios como el de Pitman et al. (2011). Otro formato de intervención en la reconsolidación propone disminuir los síntomas de estrés y ansiedad producidos por la memoria del miedo mediante la administración de ansiolíticos (Brantigan et al., 1982).

El estudio del cortisol, por otro lado, se plantea heterogéneo, inconsistente y posiblemente influenciado por el sexo de los individuos (Zorawski et al., 2005), lo que podría estar relacionado con las hormonas sexuales (Bolsoni y Zuardi, 2019). Respecto a esto, la revisión de Lonergan et al. (2013) encuentra que la actuación del propranolol también pueden verse afectada por dichas hormonas, siendo los efectos más pronunciados en las mujeres que en los hombres. Aun así, los autores invitan a explorar más a fondo esta hipótesis, teniendo en cuenta el ciclo hormonal de las mujeres.

El momento en el que se produce la administración del fármaco es un tema controvertido en el área, ya que debe garantizarse que la actividad de las sustancias se produzca dentro de la ventana de reconsolidación (Bolsoni y Zuardi, 2019). La revisión de Lonergan et al. (2013) refleja que la estrategia óptima es administrar la sustancia inmediatamente después de la realización de la tarea de memoria para garantizar que su presencia en el organismo no interfiera en la codificación o la recuperación del material. Por otro lado, en la revisión de Bolsoni y Zuardi (2019), la mayoría de estudios tienen en

común la administración de fármacos antes de la reactivación de los recuerdos. Esta práctica tiene como objetivo coordinar el pico de concentración del fármaco con el momento en el que se produce la reactivación. De no ser así, ocurriría fuera de la ventana de reconsolidación y no se induciría su bloqueo (Schiller y Phelps, 2011; Schwabe et al., 2012). Aun así, los autores también concluyen que el efecto del propranolol se mantiene aunque sea administrado después de la reactivación.

Por lo general, se podría afirmar, tras la lectura y el análisis de los estudios y revisiones presentados, que las intervenciones farmacológicas han proporcionado resultados relativamente positivos y favorecedores para el bloqueo de la reconsolidación de recuerdos, tal vez debido al avance que suponen al menos dos décadas de investigación.

### ***Intervenciones Farmacológicas En Población Clínicamente Relevante***

El tratamiento de psicopatologías relacionadas con el miedo y la ansiedad, a diferencia de los trabajos de laboratorio, se enfoca en recuerdos previos que provienen de la historia del individuo y, por lo tanto, no han sido generados experimentalmente. En el trabajo de Walsh et al. (2018) se define el término recuerdos naturales como los adquiridos de forma natural frente a los obtenidos mediante una adquisición experimental. Normalmente no se conoce la historia de aprendizaje de estas asociaciones pero, en general, se asume que los recuerdos se forman a partir de un reforzamiento intermitente y mediante reforzadores y contextos variados.

La distinción entre ambos tipos de recuerdos es importante ya que las diferentes propiedades que caracterizan a cada uno influirán en la aplicabilidad del bloqueo de la reconsolidación en población clínicamente relevante. Por un lado, los recuerdos adquiridos en el laboratorio que presentan un aprendizaje uniforme entre participantes, se componen por estímulos limitados y se producen en un contexto específico; por el contrario, los recuerdos desadaptativos naturales tenderán a encontrarse almacenados siguiendo huellas de memoria más distribuidas que impliquen sistemas de memoria variados (semántica, autobiográfica, implícita...). Además, estos recuerdos adquiridos de forma natural varían en la fuerza y antigüedad de la asociación y no permiten acceder a conclusiones claras sobre las señales de recuperación óptimas. En definitiva, derivan de un entrenamiento superior al alcanzado en el laboratorio y presentan una mayor resistencia a ser desestabilizadas, lo que limita severamente la aplicación de los hallazgos actuales en materia de reconsolidación de la memoria (Walsh et al., 2018). Todo esto deriva en una continuada incertidumbre sobre los parámetros óptimos de interferencia de la recuperación necesarios para desestabilizar eficazmente los recuerdos desadaptativos naturalmente adquiridos.

Se estipula que parte de la variabilidad encontrada en el estudio del bloqueo de la reconsolidación se debe a una serie de "condiciones límite" que dificultan la desestabilización de algunos recuerdos (Treanor et al., 2017). Algunas de estas variables son la antigüedad y el nivel de codificación (Alfei et al., 2015; Milekic y Alberini, 2002; Robinson y Franklin, 2010; Suzuki et al., 2004) o la intensidad del aprendizaje. Los aprendizajes asociativos en estos trastornos se caracterizan por ECs muy salientes y un reforzamiento extendido durante años y en contextos variados (Walsh et al., 2018), lo que, como se ha indicado en párrafos anteriores, puede suponer mayores dificultades para ser desestabilizados.

Los procesos subyacentes a la formación y mantenimiento de los recuerdos desadaptativos son relevantes para el tratamiento de psicopatologías que pueden conceptualizarse como trastornos derivados de aprendizajes desadaptativos, como las fobias específicas y el TEPT (Fanselow y Sterlace, 2014; Hyman, 2005; McCarthy et al., 2011). En general, los estudios dedicados a estas patologías apoyan la idea de que es posible desestabilizar y sobrescribir los recuerdos desadaptativos naturales utilizando estrategias de reconsolidación, aunque no se descarta que existan limitaciones en la magnitud de los efectos de esta intervención en comparación con población no clínica (Walsh et al., 2018).

Otra revisión que refleja las diferencias entre protocolos experimentales según el tipo de recuerdos abordados es la de Bolsoni y Zuardi (2019) que, aunque solo recoge dos estudios autobiográficos (Brunet et al., 2008; Tollenaar et al., 2009), recalca que sus resultados son más representativos que los basados en recuerdos creados en el laboratorio. El trabajo de Brunet et al. (2008) fue el primer estudio dedicado al bloqueo de recuerdos en humanos y demostró que, tras seis sesiones de tratamiento con propranolol previo a la reactivación de un trauma, los síntomas del TEPT disminuían. Por otro lado, el trabajo de Tollenaar et al. (2009), que exploraba la reconsolidación de recuerdos naturales de miedo, enfado y ansiedad, no obtuvo resultados satisfactorios con ninguno de los fármacos utilizados (propranolol y cortisol). Algunas posibles razones que explicarían estos resultados son la dosis administrada, la intensidad o la antigüedad de los recuerdos (Bolsoni y Zuardi, 2019).

A pesar de que los resultados de Brunet et al. (2008) resultan prometedores de cara al tratamiento del TEPT, se presentaron algunos inconvenientes metodológicos en su procedimiento, como el reducido tamaño de la muestra empleada (nueve personas en el grupo de tratamiento y ocho en el grupo de control), el hecho de que los síntomas clínicos no fueran diferentes entre grupos o que no se incluyera un grupo de control (Monfils y Holmes, 2018). La reducción de los síntomas del trastorno también se pudo observar en una replicación posterior (Brunet et al., 2018), aunque tampoco incluía grupo control que no se expusiera a la reactivación de los recuerdos.

Dos estudios relevantes en este ámbito son el de Reist et al. (2001) y el de Soeter y Kindt (2012). El primero interfirió en la reconsolidación del recuerdo de una historia desagradable generada en el laboratorio en población sana y una muestra clínica con TEPT; y el más reciente podría considerarse el estudio que aporta resultados más pronunciados, prolongados y generalizados del área, lo sugiere que una replicación del mismo sería conveniente. Soeter y Kindt (2012) contaron con varios grupos control (placebo y sin reactivación de la memoria), una administración post-reactivación, población con fobias específicas, un periodo de recuperación de dos minutos, el uso del error de predicción y la presencia del EI en la recuperación, lo que probablemente favoreciera una mayor generalización de los resultados. Además, en este caso, el miedo estaba inducido farmacológicamente. Los resultados sugieren que la reactivación del recuerdo fue necesaria para reducir el miedo de los participantes.

Otros fármacos estudiados para reducir los síntomas del TEPT son la mifepristona y la rapamicina, que han reducido los síntomas de veteranos de guerra estadounidenses posteriores a la guerra de Vietnam (Kroes et al., 2014), arrojado resultados prometedores en la reducción del miedo condicionado en seres humanos (Pitman et al., 2011) y limitados en el tratamiento de TEPT (Wood et al., 2015).

### ***Intervenciones Comportamentales***

La posibilidad de inhibir de forma prolongada las respuestas desadaptativas de miedo lleva al interés por desarrollar una adaptación comportamental y, por lo tanto, menos invasiva que posibilite el uso del bloqueo de la reconsolidación en contextos empíricos y clínicos.

El procedimiento desarrollado para este objetivo recibe el nombre de extinción posterior a la recuperación (Kredlow et al., 2016; Sara, 2000). Esta estrategia plantea el uso de un entrenamiento en extinción para bloquear la reconsolidación de un recuerdo previamente reactivado mediante una clave de recuperación que suele consistir en una presentación aislada del EC o un estímulo asociado con la situación de aprendizaje inicial (Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010). La idea que origina este protocolo es la de combinar la terapia en exposición con los descubrimientos sobre el bloqueo de la reconsolidación. Este bloqueo, a diferencia de la extinción tradicional, interfiere en el almacenamiento del recuerdo original, en lugar de crear un aprendizaje secundario (Auber et al., 2013).

A pesar de que, en comparación con el uso de estrategias farmacológicas, esta sea un área menos explorada, son varios los estudios que intervienen con estrategias comportamentales en la reconsolidación de recuerdos para disminuir respuestas de miedo y evalúan sus resultados con pruebas de recuperación espontánea, renovación y restablecimiento (Agren et al., 2012; Bolsoni y Zuardi, 2019; Oyarzún et al., 2012; Schiller et al., 2010). Para esto, normalmente se crea lo que en apartados anteriores denominábamos “recuerdos de laboratorio”, es decir, aprendizajes en los que se asocia un estímulo inicialmente neutro con un EI con valencia emocional negativa. Son varios los estudios que consiguen inhibir la RC de miedo y prevenir su reaparición al extinguirla justo después de su recuperación (Clem y Hugarir 2010; Flavell et al. 2011; Monfils et al. 2009; Rao-Ruiz et al. 2011; Schiller et al. 2010; Xue et al. 2012). Aun así, son muchas las incógnitas que quedan abiertas respecto a las condiciones y parámetros necesarios para obtener resultados positivos. Kredlow et al. (2016) llevan a cabo un exhaustivo metaanálisis para delimitar variables moderadoras del efecto de reconsolidación, aunque no encuentran ninguna común a diferentes paradigmas (animal y humano).

### ***Intervenciones Comportamentales En Animales***

El primer estudio que demuestra los efectos de una interferencia conductual de la reconsolidación es el de Monfils et al. (2009). En este trabajo, un grupo de ratas aprendió la asociación entre un estímulo auditivo y una descarga eléctrica. Al día siguiente, fueron expuestas al EC en solitario como señal de recuperación y, seguidamente, se llevó a cabo una sesión de extinción. Veinticuatro horas después de recibir entrenamiento en extinción, todos los sujetos redujeron su conducta condicionada. No obstante, pasado un mes, solo los grupos que recibieron el tratamiento 10 minutos o una hora después de la recuperación seguían mostrando una RC atenuada, a diferencia de aquellos que experimentaron un intervalo mayor. Estos resultados indican la presencia de la ventana de reconsolidación y demuestran que la administración de una interferencia (en este caso, un entrenamiento en extinción) dentro de ese periodo puede impedir la reaparición del miedo a largo plazo.

Otros estudios aportan resultados en línea con los de Monfils et al. en el paradigma del miedo condicionado auditivo y contextual (Clem y Hugarir, 2010; Flavell et al., 2011; Rao-Ruiz et al., 2011). Por otro lado, también son varios los estudios que no llegan a las mismas conclusiones que el trabajo seminal de Monfils et al. (2009), aunque algunos autores como Auber et al. (2013) explican sus resultados contradictorios por diferencias metodológicas como la agrupación de roedores (en el caso de Chan et al., 2010) o la antigüedad de los recuerdos (Costanzi et al. no pudieron bloquear la reconsolidación de recuerdos remotos de miedo en 2011). Monfils y Holmes (2018) también proponen que los resultados negativos de algunos trabajos (Luyten y Beckers, 2017) se pueden explicar por no cumplir algunos requisitos necesarios a pesar de que, por lo general, se utilizan protocolos similares al original. Además, el estudio en cangrejos de Pérez-Cuesta y Maldonado (2009) llegó a la conclusión de que los procesos de extinción y reconsolidación son mutuamente excluyentes y por lo tanto no se pueden utilizar de forma conjunta. Auber et al. (2013) destaca que en el trabajo de estos autores se utiliza un periodo de recuperación de 15 minutos, mucho mayor que los empleados en el resto de estudios.

La hipótesis de las variables moduladoras que ofrecen varias revisiones (Auber et al., 2013; Kredlow et al., 2016; Monfils y Holmes 2018) plantea que algunos recuerdos no comienzan un proceso de reconsolidación que pueda ser bloqueado debido a que no se dan una serie de condiciones experimentales que parecen necesarias. Este enfoque explicaría la variabilidad de resultados encontrados y que muchos sean contradictorios.

Una variable moderadora del efecto del bloqueo de la reconsolidación es el intervalo de tiempo transcurrido entre la extinción del aprendizaje (estándar o posterior a la recuperación) y la prueba de memoria. Esta revisión encontró un efecto mayor y más significativo cuando el test tenía lugar al menos 6 días después de la extinción, lo que indica que los efectos de la extinción post recuperación pueden observarse mejor después de un periodo de tiempo más extenso.

Ya en su revisión del 2013, Auber et al. consideraban que variables como el uso de modelos experimentales diferentes, la longitud de la fase de condicionamiento o el tiempo transcurrido hasta que tiene lugar la extinción desembocan en diferentes tipos de recuerdos que varían en antigüedad y fuerza de la huella. Estas características del aprendizaje dificultan seriamente la desestabilización de los recuerdos y, por lo tanto, el bloqueo de su reconsolidación. Por ejemplo, los recuerdos más antiguos, fuertes y complejos son más difíciles de modificar a través de mecanismos basados en la reconsolidación, ya que desestabilizar una huella de memoria intrincada con una simple recuperación es más complicado.

Además de las variables que Kredlow et al. (2016) definen como moduladoras, en esa revisión se exploraron otras que no resultaron serlo, como es el caso del tipo de prueba de memoria, algunos aspectos relacionados con los estímulos (tipo de EC o duración del EI) y el intervalo de tiempo entre la adquisición y la extinción de la respuesta; contradiciéndose, en esta última, con el trabajo de Auber et al. (2013).

### ***Intervenciones Comportamentales En Personas***

El primer estudio enfocado a delimitar el alcance de la extinción posterior a la recuperación en humanos fue el de Schiller et al. (2010), que llegó a dos conclusiones principales: la estrategia puede servir para interferir la reconsolidación de recuerdos condicionados en humanos y no afecta a los recuerdos no reactivados. Tras el trabajo de Schiller et al. (2010), son varios los estudios que continúan demostrando la eficacia del procedimiento de reactivación-extinción para disminuir una respuesta de miedo en personas. Destacan los paradigmas de condicionamiento del miedo y trabajos en aracnofobia (Agren et al., 2012; Björkstrand et al., 2015, 2016, 2017; Oyarzún et al., 2012; Schiller et al., 2013). Por otro lado, también abundan los estudios que llegan a resultados menos satisfactorios (Fricchione et al., 2016; Kindt y Soeter, 2013; Klucken et al., 2016; Kredlow et al., 2018; Soeter y Kindt, 2011).

La variabilidad de resultados encontrados en el área se ve reflejada en distintas revisiones, lo que conlleva que el tamaño del efecto observado en metaanálisis como el de Walsh et al. (2018) también varíe considerablemente. Los autores explican esto por una variabilidad sustancial en factores metodológicos y en los procedimientos utilizados para reactivar los recuerdos. No están delimitados los parámetros óptimos para bloquear la reconsolidación en humanos y esto genera dudas sobre la idoneidad de esta estrategia para el tratamiento de recuerdos de miedo adquiridos de forma natural. A raíz de esto, gran parte del esfuerzo dedicado al bloqueo comportamental de la reconsolidación de recuerdos en sujetos humanos ha estado dirigido precisamente a delimitar aquellas variables que impiden el éxito en algunos trabajos.

En cuanto a la hipótesis de la presencia de variables moduladoras que interfieren en la eficacia de la extinción posterior a la recuperación, la revisión de Kredlow et al. (2016) encuentra una serie de



factores que influyen en la fuerza de los recuerdos. En primer lugar, un entrenamiento asociativo más intensivo (mayor número de ensayos y mayor duración del EI) favorece a la extinción tras la recuperación frente al procedimiento estándar. En segundo lugar, parece que un aprendizaje implícito o automático frente a uno explícito será más fácilmente inhibido por este tratamiento que por uno que no siguiera a la recuperación. La conciencia declarada de la contingencia entre el EC y el EI está relacionada con las bases neurales en las que se asienta el aprendizaje y parece dificultar la extinción. Por otro lado, algunas características de los estímulos (p.e., la capacidad del EC para provocar una respuesta de miedo de forma natural) también podrían dificultar el éxito de la intervención, poniendo en duda la utilidad de esta estrategia en el tratamiento de trastornos como la aracnofobia.

Por otro lado, la revisión más reciente de Zuccolo y Hunziker (2019) encuentra influencia desde variables relativas a las características de los participantes (principalmente genéticas o psiquiátricas), algunas condiciones que podrían fortalecer el aprendizaje (antigüedad, cantidad de emparejamientos, naturaleza de los estímulos o instrucciones dadas a los participantes), los diferentes protocolos utilizados para recuperar el recuerdo (destacando la presencia o no de error de predicción) y el sistema de respuesta estudiado. Algunas de las variables que Zuccolo y Hunziker (2019) y otros autores (Monfils y Holmes, 2018) hipotetizan que podrían influir en el bloqueo de la reconsolidación, no han podido ser modeladas en el análisis de Kredlow et al. (2016). Por lo tanto, se puede observar que el conflicto y la variabilidad no se origina sólo en los resultados de estudios empíricos, sino también en los trabajos dirigidos a aclarar la inconsistencia general.

### ***¿Es la alternativa comportamental realmente aplicable en contextos clínicos?***

Desde el punto de vista de algunos autores (Monfils y Holmes, 2018), los métodos basados en la interrupción de la reconsolidación para inhibir las respuestas de miedo tienen potencial para ser trasladados a poblaciones clínicamente relevantes para el tratamiento de adicciones y trastornos de ansiedad.

Un trabajo destacado en este sentido es el de Kredlow y Otto (2015), cuyos participantes escribieron sobre recuerdos autobiográficos negativos (en concreto, sus recuerdos personales de los atentados de la maratón de Boston). Después de la reactivación, la reconsolidación de estos recuerdos fue interferida con una historia negativa, positiva o neutra. Una semana más tarde, se evaluó su memoria. Los resultados son coherentes con la idea de que las condiciones óptimas para llevar a cabo la extinción son las más semejantes a la adquisición del miedo, ya que las historias con una valencia emocional negativa fueron las que derivaron en una mayor dificultad para recordar el evento traumático. Aun así, este estudio se centra en recuerdos declarativos y no está determinado si este tipo de recuerdos es equivalente a nivel experimental o clínico al condicionamiento aversivo utilizado comúnmente en el estudio de la extinción de miedos. En referencia a esto, al menos dos revisiones (Bolsoni y Zuardi, 2019; Lonergan et al., 2013) asumen que, a pesar de que ambos tipos de recuerdos involucran diferentes mecanismos neuronales, se pueden categorizar como recuerdos emocionales y, por lo tanto, están sujetos al bloqueo de su reconsolidación, en línea con la propuesta de Schiller y Phelps (2011).

La diferencia o similitud entre los recuerdos declarativos y condicionados es relevante porque deriva en la cuestión de si son equivalentes, o no, los recuerdos creados en el laboratorio (principalmente por condicionamiento pavloviano) a los adquiridos de forma natural tras un evento traumático (como ser víctima de un atentado). Son evidentes las implicaciones de esta cuestión y su respuesta para la aplicación clínica; si los descubrimientos empíricos no son trasladables al tratamiento de psicopatologías, toda la investigación y el esfuerzo empleado en el área no persigue un fin ni se encuentra justificada.

En cuanto a la aplicabilidad para el tratamiento de recuerdos naturales, se han mencionado en este trabajo dos características que los diferencian especialmente de aquellos adquiridos en un contexto de laboratorio: su fuerza y antigüedad. Las asociaciones más antiguas y fuertemente codificadas parecen ser más resistentes a la desestabilización post-recuperación que los recuerdos generados experimentalmente por condicionamiento aversivo (Walsh et al., 2018). A raíz de esto y de la variabilidad generalizada en los resultados empíricos, varias revisiones incluyen un apartado de recomendaciones para futuros estudios enfocado a guiar el paradigma hacia conclusiones más coherentes.

Así, Monfils y Holmes (2018) proponen delimitar elementos concretos de un recuerdo a extinguir mediante el bloqueo de la reconsolidación. En otras palabras, en lugar de tratar un recuerdo traumático como un único elemento, podría ser más productivo dirigir el proceso a diferentes componentes de un recuerdo complejo como su saliencia o viveza. Estrategias innovadoras como la que ofrecen estas autoras muestran potencial para favorecer la replicabilidad de los estudios clínicos en miedos más complejos. Aun así, tal vez un paso previo a este tipo de propuestas sería controlar o, por lo menos,

justificar la heterogeneidad y discrepancia que caracterizan el área. En esta línea, las recomendaciones que ofrecen tanto Monfils y Holmes (2018) como otras revisiones (Walsh et al., 2018; Zuccolo y Hunziker, 2019) destacan la importancia de explorar y delimitar la influencia de las variables moduladoras que hipotéticamente justifican la gran variabilidad encontrada en el área. Zuccolo y Hunziker (2019) proponen, para ello, incluir algún tipo de medida de fuerza del recuerdo.

En general, ya sea por la influencia de estas variables moduladoras (siendo la antigüedad y fuerza del recuerdo dos de ellas) o por la presencia de sesgos e inconsistencias metodológicas, no se han estudiado a fondo y clarificado los parámetros óptimos de recuperación en humanos, lo que deriva en cierta incertidumbre sobre la posible traslación de estos procedimientos en recuerdos adquiridos de forma natural (Walsh et al., 2018). Este hecho destaca en un contexto caracterizado por la cantidad considerable de tiempo y recursos invertidos, precisamente, para clarificar protocolos y parámetros para la aplicación en contextos clínicos.

En este trabajo queda patente, en primer lugar, que abundan los intentos de traducir los hallazgos en modelos animales a los seres humanos que no han llegado a resultados satisfactorios y, en segundo, que tampoco las iniciativas por aclarar el panorama empírico llegan a conclusiones firmes sobre la replicabilidad de los estudios más prometedores ni la variabilidad de resultados. Este segundo aspecto resulta de especial relevancia si se tiene en cuenta la abundancia de revisiones y metaanálisis dedicados a este cometido. Sin ir más lejos, en este trabajo se han utilizado, principalmente, siete trabajos de revisión publicados en la última década (Auber et al., 2013; Bolsoni y Zuardi, 2019; Kredlow et al., 2016; Lonergan et al., 2013; Monfils y Holmes, 2018; Walsh et al., 2018; Zuccolo y Hunziker, 2019).

Aunque estos trabajos no alcancen su objetivo principal de clarificar el paradigma empírico, sí que reflejan un aspecto característico de esta área de estudio: de todos los apartados que constituyen este documento, la traslación de estrategias comportamentales a población clínicamente relevante parece ser la más problemática. Esto lleva a plantear la idea de si, en esta sub-área de la investigación del bloqueo de la reconsolidación, debe enfocarse la atención en un aspecto diferente al estudio de variables moduladoras. Algunos investigadores como Chalkia et al. (2020) opinan que para sostener la hipótesis de la presencia de variables moduladoras, “las demostraciones exitosas del efecto deben mantenerse al menos en la replicación directa”.

A este respecto, el presente trabajo ofrece una alternativa dirigida a la raíz del problema, tomando como referencia el metaanálisis de Kredlow et al. (2016). Estos autores recogen ocho estudios que exploran la interferencia de estrategias comportamentales en la reconsolidación de recuerdos en humanos, entre los cuales destaca el trabajo de tres equipos de investigación (Agren et al., 2012; Oyarzún et al., 2012; Schiller et al., 2010, 2013) por alcanzar un tamaño del efecto positivo mayor en comparación con el resto de los trabajos.

En línea con el trabajo de Chalkia et al. (2020), se propone la replicación minuciosa de estos estudios seminales como paso previo a la delimitación de parámetros y protocolos. En caso de no resultar replicables bajo las mismas condiciones, esto podría deberse a inconsistencias, errores metodológicos o características de la población utilizada en cada caso. Es fundamental que la replicación de estos trabajos reproduzca de la forma más fiel y exacta posible las condiciones originales, ya que se trata de estudios que ya han sido sujetos a replications no tan minuciosas que han llevado a resultados contradictorios.

En orden cronológico, el trabajo de Schiller et al. (2010) fue replicado con éxito por el mismo laboratorio (Schiller et al., 2013; Steinfurth et al., 2014) y por otros (Agren et al., 2017). También se encuentran intentos fallidos de replicación (Fricchione et al., 2016; Klucken et al., 2016). Todos estos estudios tienen en común desviaciones importantes del protocolo original y podría decirse, por lo tanto, que no consisten en replications exactas como aquí se propone. Por el contrario, el equipo de Chalkia et al. (2020) sí que empleó una cantidad considerable de recursos en llevar a cabo una replicación exacta.

En este reciente estudio, todos los participantes adquirieron y extinguieron la RC según lo marcado por Schiller et al. (2010), pero presentaron recuperación espontánea y restablecimiento en las pruebas posteriores. Chalkia et al. (2020) declaran fallida la demostración más influyente del efecto del bloqueo de la reconsolidación al dirigir un estudio caracterizado por una muestra mayor, análisis previamente especificados y pre-registrados, y una importante reducción de los grados de libertad de los investigadores. La aportación principal de este trabajo es el hallazgo de que los resultados de Schiller et al. (2010) son dependientes de evaluaciones cualitativas de los experimentadores y decisiones que llevan a prescindir de participantes de manera arbitraria. Chalkia et al. (2020) transmiten que los criterios documentados por el equipo de Schiller (2018) en su apéndice complementario al estudio anterior no fueron estrictamente aplicados en el trabajo original, ya que se incluyó y prescindió de participantes de forma opuesta a lo acreditado en el mismo.

Chalkia et al. (2020) concluye su estudio con esta declaración: “En una replicación anteriormente registrada, independiente y directa del paradigma original de reactivación-extinción en los seres humanos, no obtuvimos ninguna evidencia de que esta impida el retorno del miedo”. Los autores consideran que sus resultados, sumados a la literatura previa y a la inexactitud demostrada por el equipo de Schiller, llevan a la conclusión de que el procedimiento de reactivación-extinción no ofrece evidencias lo suficientemente robustas para afirmar que este impida el retorno del miedo en los seres humanos.

Estos descubrimientos recientes sobre la replicabilidad del trabajo pionero de Schiller, et al (2010) invitan a una interpretación diferente de las recomendaciones que ofrecen algunos de estos autores (Monfils y Holmes, 2018). Por un lado, ponen en duda expectativas tan optimistas como las de implementar el uso de la reconsolidación en el día a día de las personas y, por otro, cuestionan propuestas como la de procurar que las investigaciones venideras se vieran asesoradas y los investigadores entrenados por el equipo de la investigación original que ideó el protocolo a seguir (Monfils y Holmes, 2018). Asumiendo que el equipo original al que hacen referencia es el que dirigió el estudio de Schiller et al. (2010), esta recomendación queda fuera de consideración y resulta cuestionable en la práctica.

Desde el presente trabajo, se anima a replicar, de forma similar al equipo de Chalkia et al. (2020) los estudios de Agren et al. (2012) y Oyarzún et al. (2012) con el objetivo de alcanzar un trabajo exitoso que se muestre replicable cuando las condiciones sean exactamente las mismas y, a partir de esto, delimitar los parámetros óptimos para continuar explorando los límites de la estrategia de reactivación-extinción.

## Conclusiones

El paradigma del bloqueo de la reconsolidación ofrece una aproximación interesante e innovadora a la problemática de las recaídas tras la terapia de exposición. La idea de debilitar el recuerdo original del miedo en lugar de fortalecer uno nuevo que compita con este no ha sido, ni puede ser, abordada desde otro punto de vista y es de esperar que una propuesta de este calibre atraiga la atención de investigadores, clínicos y otros profesionales de la psicología. Al fin y al cabo, la prioridad actual en el panorama de la extinción de miedos no es otra que la de contrarrestar o disminuir el retorno del miedo.

Teniendo esto en cuenta y, a pesar de ser una propuesta que parte de premisas contrastadas (como es la presencia de un proceso de reconsolidación), en este trabajo queda patente que se trata de un área de estudio que aún debe ser explorada y debe dar respuesta a numerosas incógnitas.

En una síntesis comparativa entre los métodos de intervención farmacológicos y comportamentales queda reflejado que los primeros, además de contar con un mayor recorrido, se caracterizan por el uso de protocolos mejor delimitados. Aun así, esta homogeneidad metodológica es observable sobre todo en el área de experimentación animal que, aunque mantiene cuestiones sin resolver, ofrece resultados más claros y consistentes. El traslado a poblaciones humanas clínicas y subclínicas es posible, pero está pendiente de una delimitación más exhaustiva de protocolos y variables moduladoras. Además, partiendo de la potencial toxicidad de las sustancias administradas para el tratamiento de estos trastornos y su posible afectación hormonal, no queda fuera de lugar el planteamiento de priorizar la búsqueda e implementación de estrategias comportamentales. Es importante tener en cuenta que se trata de poblaciones previamente medicadas, de forma que un aumento de los fármacos administrados y la interacción entre ellos puede ser perjudicial para la salud de los usuarios.

En cuanto a la alternativa comportamental, si bien sigue la premisa de ofrecer tratamientos menos invasivos y no farmacológicos, encontramos que la inconsistencia entre estudios y resultados es aún mayor. En este trabajo se presentan dos visiones al respecto: la primera, común a varias revisiones y metaanálisis del área, sostiene que la variabilidad estadística se debe a una serie de variables moduladoras que se deben definir. En segundo lugar, se plantea la posibilidad de que esta variación se deba, en realidad, a inconsistencias metodológicas que deben ser revisadas en los trabajos originales.

En cualquier caso, debe quedar constancia de que, al igual que en cualquier ámbito de investigación, es esencial centrar los recursos y el esfuerzo de los investigadores en llevar a cabo experimentos fiables que sigan protocolos exactos previamente definidos. Alcanzar conclusiones firmes y consistentes debe ser prioritario y un paso previo a considerar cualquier paradigma en progreso como potencialmente exitoso. Además, el estudio y desarrollo de estrategias eficaces dirigidas a debilitar la huella del recuerdo del miedo puede resultar muy beneficioso para el tratamiento de diferentes trastornos de ansiedad siempre que el proceso cumpla con requisitos de calidad necesarios.

**Bibliografía**

- Abrari, K., Rashidy-Pour, A., Semnani, S., & Fathollahi, Y. (2008). Administration of corticosterone after memory reactivation disrupts subsequent retrieval of a contextual conditioned fear memory: Dependence upon training intensity. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89(2). <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.07.005>
- Agren, T., Björkstrand, J., & Fredrikson, M. (2017). Disruption of human fear reconsolidation using imaginal and in vivo extinction. *Behavioural Brain Research*, 319. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.014>
- Agren, T., Engman, J., Frick, A., Björkstrand, J., Larsson, E. M., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2012). Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science*, 337(6101). <https://doi.org/10.1126/science.1223006>
- Alfei, J. M., Monti, R. I. F., Molina, V. A., Bueno, A. M., & Urcelay, G. P. (2015). Prediction error and trace dominance determine the fate of fear memories after post-training manipulations. *Learning and Memory*, 22(8). <https://doi.org/10.1101/lm.038513.115>
- Asthana, M. K., Brunhuber, B., Mühlberger, A., Reif, A., Schneider, S., & Herrmann, M. J. (2016). Preventing the Return of Fear Using Reconsolidation Update Mechanisms Depends on the Met-Allele of the Brain Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(6). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv137>
- Auber, A., Tedesco, V., Jones, C. E., Monfils, M. H., & Chiamulera, C. (2013). Post-retrieval extinction as reconsolidation interference: Methodological issues or boundary conditions? *Psychopharmacology*, 226(4), 631-647. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3004-1>
- Björkstrand, J., Agren, T., Åhs, F., Frick, A., Larsson, E. M., Hjorth, O., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2017). Think twice, it's all right: Long lasting effects of disrupted reconsolidation on brain and behavior in human long-term fear. *Behavioural Brain Research*, 324. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.02.016>
- Björkstrand, J., Agren, T., Åhs, F., Frick, A., Larsson, E. M., Hjorth, O., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2016). Disrupting Reconsolidation Attenuates Long-Term Fear Memory in the Human Amygdala and Facilitates Approach Behavior. *Current Biology*, 26(19). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.08.022>
- Björkstrand, J., Agren, T., Frick, A., Engman, J., Larsson, E. M., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2015). Disruption of memory reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala: An 18-month follow-up. *PLoS ONE*, 10(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129393>
- Bolsoni, L. M., & Zuardi, A. W. (2019). Pharmacological interventions during the process of reconsolidation of aversive memories: A systematic review. *Neurobiology of Stress*, 11(August), 100194. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100194>
- Brantigan, C. O., Brantigan, T. A., & Joseph, N. (1982). Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *The American Journal of Medicine*, 72(1). [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90592-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90592-7)
- 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). <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.05.006>
- Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, D. L., Tremblay, J., & Pitman, R. K. (2018). Reduction of PTSD symptoms with Pre-reactivation propranolol therapy: A randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(5). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050481>
- Buchanan, T. W. (2007). Retrieval of Emotional Memories. *Psychological Bulletin*, 133(5). <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.761>
- Chalkia, A., Schroyens, N., Leng, L., Vanhasbroeck, N., Zenses, A. K., Van Oudenhove, L., & Beckers, T. (2020). No persistent attenuation of fear memories in humans: A registered replication of the reactivation-extinction effect. *Cortex*, 129, 496-509. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.017>
- Chalkia, A., Van Oudenhove, L., & Beckers, T. (2020). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms: A verification report of Schiller et al. (2010). *Cortex*, 129, 510-525. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.03.031>
- Chan, W. Y. M., Leung, H. T., Westbrook, R. F., & McNally, G. P. (2010). Effects of recent exposure to a conditioned stimulus on extinction of Pavlovian fear conditioning. *Learning and Memory*, 17(10). <https://doi.org/10.1101/lm.1912510>
- Clem, R. L., & Hagan, R. L. (2010). Calcium-permeable AMPA receptor dynamics mediate fear memory erasure. *Science*, 330(6007). <https://doi.org/10.1126/science.1195298>

- Costanzi, M., Cannas, S., Sarauli, D., Rossi-Arnaud, C., & Cestari, V. (2011). Extinction after retrieval: Effects on the associative and non-associative components of remote contextual fear memory. *Learning and Memory*, 18(8). <https://doi.org/10.1101/lm.217581>
- Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C. C., Zbozinek, T., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.04.006>
- Davis, H. P., & Squire, L. R. (1984). Protein synthesis and memory: A review. *Psychological Bulletin*, 96(3), 518-559. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.96.3.518>
- De Quervain, D. J. F., Aerni, A., Schelling, G., & Roozendaal, B. (2009). Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(3). <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.03.002>
- De Quervain, D., Schwabe, L., & Roozendaal, B. (2016). Stress, glucocorticoids and memory: Implications for treating fear-related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(1). <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.155>
- Delamater, A. R., & Westbrook, R. F. (2014). Psychological and neural mechanisms of experimental extinction: A selective review. *Neurobiology of Learning and Memory*, 108. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.016>
- Domjan, M. (2007). *Principios de aprendizaje y conducta*. Editorial Paraninfo.
- Dunbar, A. B., & Taylor, J. R. (2017). Reconsolidation and psychopathology: Moving towards reconsolidation-based treatments. *Neurobiology of Learning and Memory*, 142, 162-171. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.11.005>
- Duvarci, S., & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *Journal of Neuroscience*, 24(42), 9269-9275. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2971-04.2004>
- Eisenberg, M., & Dudai, Y. (2004). Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in medaka: Old fears don't die. *European Journal of Neuroscience*, 20(12). <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03818.x>
- Exton-McGuinness, M. T. J., Lee, J. L. C., & Reichelt, A. C. (2015). Updating memories-The role of prediction errors in memory reconsolidation. *Behavioural Brain Research*, 278. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.10.011>
- Fanselow, M. S., & Sterlace, S. R. (2014). Pavlovian fear conditioning: Function, Cause, and Treatment. *The Wiley Blackwell Handbook of Operant and Classical Conditioning*.
- Flavell, C. R., Barber, D. J., & Lee, J. L. C. (2011). Behavioural memory reconsolidation of food and fear memories. *Nature Communications*, 2(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms1515>
- Fricchione, J., Greenberg, M. S., Spring, J., Wood, N., Mueller-Pfeiffer, C., Milad, M. R., Pitman, R. K., & Orr, S. P. (2016). Delayed extinction fails to reduce skin conductance reactivity to fear-conditioned stimuli. *Psychophysiology*, 53(9). <https://doi.org/10.1111/psyp.12687>
- Hernandez, P. J., & Abel, T. (2008). The role of protein synthesis in memory consolidation: Progress amid decades of debate. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89(3). <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.09.010>
- Hyman, S. E. (2005). Addiction: A disease of learning and memory. *American Journal of Psychiatry*, 162(8). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1414>
- Inda, M. C., Muravieva, E. V., & Alberini, C. M. (2011). Memory retrieval and the passage of time: From reconsolidation and strengthening to extinction. *Journal of Neuroscience*, 31(5). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4736-10.2011>
- Jarome, T. J., Werner, C. T., Kwapis, J. L., & Helmstetter, F. J. (2011). Activity dependent protein degradation is critical for the formation and stability of fear memory in the amygdala. *PLoS ONE*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024349>
- Judge, M. E., & Quartermain, D. (1982). Characteristics of retrograde amnesia following reactivation of memory in mice. *Physiology and Behavior*, 28(4). [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(82\)90034-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(82)90034-8)
- Kindt, M., & Soeter, M. (2013). Reconsolidation in a human fear conditioning study: A test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*, 92(1). <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.09.016>
- Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: Erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience*, 12(3). <https://doi.org/10.1038/nn.2271>
- Klucken, T., Kruse, O., Schweckendiek, J., Kuepper, Y., Mueller, E. M., Hennig, J., & Stark, R. (2016). No evidence for blocking the return of fear by disrupting reconsolidation prior to extinction learning. *Cortex*, 79. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.03.015>

- Kredlow, M. A., Orr, S. P., & Otto, M. W. (2018). Exploring the boundaries of post-retrieval extinction in healthy and anxious individuals. *Behaviour Research and Therapy*, 108. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.06.010>
- Kredlow, M. A., & Otto, M. W. (2015). Interference with the reconsolidation of trauma-related memories in adults. *Depression and Anxiety*, 32(1). <https://doi.org/10.1002/da.22343>
- Kredlow, M. A., Unger, L. D., & Otto, M. W. (2016). Harnessing reconsolidation to weaken fear and appetitive memories: A meta-analysis of post-retrieval extinction effects. *Psychological Bulletin*, 142(3), 314-336. <https://doi.org/10.1037/bul0000034>
- Kroes, M. C. W., Tendolkar, I., Van Wingen, G. A., Van Waarde, J. A., Strange, B. A., & Fernández, G. (2014). An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nature Neuroscience*, 17(2). <https://doi.org/10.1038/nn.3609>
- Lonergan, M. H., Olivera-Figueroa, L. A., Pitman, R. K., & Brunet, A. (2013). Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: A meta-analysis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 38(4), 222-231. <https://doi.org/10.1503/jpn.120111>
- Luyten, L., & Beckers, T. (2017). A preregistered, direct replication attempt of the retrieval-extinction effect in cued fear conditioning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.07.014>
- Mamou, C. Ben, Gamache, K., & Nader, K. (2006). NMDA receptors are critical for unleashing consolidated auditory fear memories. *Nature Neuroscience*, 9(10). <https://doi.org/10.1038/nn1778>
- Marin, M. F., Hupbach, A., Maheu, F. S., Nader, K., & Lupien, S. J. (2011). Metyrapone administration reduces the strength of an emotional memory trace in a long-lasting manner. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(8). <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0226>
- Martin, T., LaRowe, S. D., & Malcolm, R. (2010). Progress in Cue Exposure Therapy for the Treatment of Addictive Disorders: A Review Update. *The Open Addiction Journal*, 3(2). <https://doi.org/10.2174/1874941001003020092>
- Meir Drexler, S., Merz, C. J., Hamacher-Dang, T. C., Tegenthoff, M., & Wolf, O. T. (2015). Effects of cortisol on reconsolidation of reactivated fear memories. *Neuropsychopharmacology*, 40(13). <https://doi.org/10.1038/npp.2015.160>
- Meir Drexler, S., Merz, C. J., Hamacher-Dang, T. C., & Wolf, O. T. (2016). Cortisol effects on fear memory reconsolidation in women. *Psychopharmacology*, 233(14). <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4314-x>
- Mellentin, A. I., Skøt, L., Nielsen, B., Schippers, G. M., Nielsen, A. S., Stenager, E., & Juhl, C. (2017). Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 57. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.07.006>
- Milekic, M. H., & Alberini, C. M. (2002). Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*, 36(3). [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00976-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00976-5)
- Milton, A. L., Merlo, E., Ratano, P., Gregory, B. L., Dumbreck, J. K., & Everitt, B. J. (2013). Double dissociation of the requirement for GluN2B- and GluN2A-containing NMDA receptors in the destabilization and restabilization of a reconsolidating memory. *Journal of Neuroscience*, 33(3). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3273-12.2013>
- 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. <https://doi.org/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). <https://doi.org/10.1126/science.1167975>
- Monfils, M. H., & Holmes, E. A. (2018). Memory boundaries: opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *The Lancet Psychiatry*, 5(12), 1032-1042. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30270-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30270-0)
- Myers, K. M., Ressler, K. J., & Davis, M. (2006). Different mechanisms of fear extinction dependent on length of time since fear acquisition. *Learning and Memory*, 13(2), 216-223. <https://doi.org/10.1101/lm.119806>
- Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797). <https://doi.org/10.1038/35021052>
- Oyarzún, J. P., Lopez-Barroso, D., Fuentemilla, L., Cucurell, D., Pedraza, C., Rodríguez-Fornells, A., & de Diego-Balaguer, R. (2012). Updating fearful memories with extinction training during reconsolidation: A human study using auditory aversive stimuli. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038849>

- Pavlov, I. P. (2010). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of neurosciences*, 17(3). <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>
- Pérez-Cuesta, L. M., & Maldonado, H. (2009). Memory reconsolidation and extinction in the crab: Mutual exclusion or coexistence? *Learning and Memory*, 16(11). <https://doi.org/10.1101/lm.1544609>
- Piñeyro, M. E., Monti, R. I. F., Alfei, J. M., Bueno, A. M., & Urcelay, G. P. (2014). Memory destabilization is critical for the success of the reactivation-extinction procedure. *Learning and Memory*, 21(1). <https://doi.org/10.1101/lm.032714.113>
- Pitman, R. K., Milad, M. R., Igoe, S. A., Vangel, M. G., Orr, S. P., Tsareva, A., Gamache, K., & Nader, K. (2011). Systemic mifepristone blocks reconsolidation of cue-conditioned fear; Propranolol prevents this effect. *Behavioral Neuroscience*, 125(4). <https://doi.org/10.1037/a0024364>
- Rao-Ruiz, P., Rotaru, D. C., Van Der Loo, R. J., Mansvelter, H. D., Stiedl, O., Smit, A. B., & Spijker, S. (2011). Retrieval-specific endocytosis of GluA2-AMPA receptors underlies adaptive reconsolidation of contextual fear. *Nature Neuroscience*, 14(10). <https://doi.org/10.1038/nn.2907>
- Reist, C., Duffy, J. G., Fujimoto, K., & Cahill, L. (2001).  $\beta$ -adrenergic blockade and emotional memory in PTSD. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4(4). <https://doi.org/10.1017/s1461145701002607>
- Robinson, M. J. F., & Franklin, K. B. J. (2010). Reconsolidation of a morphine place preference: Impact of the strength and age of memory on disruption by propranolol and midazolam. *Behavioural Brain Research*, 213(2). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.04.056>
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: Toward a neurobiology of remembering. *Learning and Memory*, 7(2). <https://doi.org/10.1101/lm.7.2.73>
- Schiller, D., Cain, C. K., Curley, N. G., Schwartz, J. S., Stern, S. A., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Evidence for recovery of fear following immediate extinction in rats and humans. *Learning and Memory*, 15(6). <https://doi.org/10.1101/lm.909208>
- Schiller, D., Kanen, J. W., LeDoux, J. E., Monfils, M. H., & Phelps, E. A. (2013). Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(50). <https://doi.org/10.1073/pnas.1320322110>
- Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, 463(7277). <https://doi.org/10.1038/nature08637>
- Schiller, D., & Phelps, E. A. (2011). Does reconsolidation occur in humans? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5(24). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00024>
- Schneider, A. M., Simson, P. E., Daimon, C. M., Mrozewski, J., Vogt, N. M., Keefe, J., & Kirby, L. G. (2014). Stress-dependent opioid and adrenergic modulation of newly retrieved fear memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 109. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.013>
- Schwabe, L., Nader, K., Wolf, O. T., Beaudry, T., & Pruessner, J. C. (2012). Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans. *Biological Psychiatry*, 71(4). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.028>
- Siegmund, A., Golfels, F., Finck, C., Halisch, A., R ath, D., Plag, J., & Str hle, A. (2011). D-Cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8). <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.01.020>
- Soeter, M., & Kindt, M. (2015). An Abrupt Transformation of Phobic Behavior after a Post-Retrieval Amnesic Agent. *Biological Psychiatry*, 78(12). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.006>
- Soeter, M., & Kindt, M. (2011). Disrupting reconsolidation: Pharmacological and behavioral manipulations. *Learning and Memory*, 18(6). <https://doi.org/10.1101/lm.2148511>
- Soeter, M., & Kindt, M. (2012). Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. *Neuropsychopharmacology*, 37(5). <https://doi.org/10.1038/npp.2011.307>
- Soeter, M., & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: Erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(1). <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.03.004>
- Steinurth, E. C. K., Kanen, J. W., Raio, C. M., Clem, R. L., Huganir, R. L., & Phelps, E. A. (2014). Young and old Pavlovian fear memories can be modified with extinction training during. *Learning and Memory*, 21(7). <https://doi.org/10.1101/lm.033589.113>
- Stern, C. A. J., de Carvalho, C. R., Bertoglio, L. J., & Takahashi, R. N. (2018). Effects of Cannabinoid Drugs on Aversive or Rewarding Drug-Associated Memory Extinction and Reconsolidation. *Neuroscience*, 370. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.018>

- Surís, A., Smith, J., Powell, C., & North, C. S. (2013). Interfering with the reconsolidation of traumatic memory: Sirolimus as a novel agent for treating veterans with posttraumatic stress disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 25(1).
- Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. J., & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *Journal of Neuroscience*, 24(20). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5491-03.2004>
- Tedesco, V., Mutti, A., Auber, A., & Chiamulera, C. (2014). Nicotine-seeking reinstatement is reduced by inhibition of instrumental memory reconsolidation. *Behavioural Pharmacology*, 25(8). <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000088>
- Thonberg, H., Fredriksson, J. M., Nedergaard, J., & Cannon, B. (2002). A novel pathway for adrenergic stimulation of cAMP-response-element-binding protein (CREB) phosphorylation: Mediation via  $\alpha$ 1-adrenoceptors and protein kinase C activation. *Biochemical Journal*, 364(1). <https://doi.org/10.1042/bj3640073>
- Tollenaar, M. S., Elzinga, B. M., Spinhoven, P., & Everaerd, W. (2009). Psychophysiological responding to emotional memories in healthy young men after cortisol and propranolol administration. *Psychopharmacology*, 203(4). <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1427-x>
- Torrents-Rodas, D., Fullana, M. A., Vervliet, B., Treanor, M., Conway, C., Zbozinek, T., & Craske, M. G. (2015). Maximizar la terapia de exposición: Un enfoque basado en el aprendizaje inhibitorio. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 20(1), 1-24. <https://doi.org/10.5944/rppc.vol.1.num.1.2015.14403>
- Treanor, M., Brown, L. A., Rissman, J., & Craske, M. G. (2017). Can Memories of Traumatic Experiences or Addiction Be Erased or Modified? A Critical Review of Research on the Disruption of Memory Reconsolidation and Its Applications. *Perspectives on Psychological Science*, 12(2), 290-305. <https://doi.org/10.1177/17456916166664725>
- Vervliet, B., Craske, M. G., & Hermans, D. (2013). Fear extinction and relapse: State of the art. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 215-248. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185542>
- Visser, R. M., Lau-Zhu, A., Henson, R. N., & Holmes, E. A. (2018). Multiple memory systems, multiple time points: How science can inform treatment to control the expression of unwanted emotional memories. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1742). <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0209>
- Walsh, K. H., Das, R. K., Saladin, M. E., & Kamboj, S. K. (2018). Modulation of naturalistic maladaptive memories using behavioural and pharmacological reconsolidation-interfering strategies: A systematic review and meta-analysis of clinical and 'sub-clinical' studies. *BioRxiv*, 2507-2527. <https://doi.org/10.1101/282293>
- Wood, N. E., Rosasco, M. L., Suris, A. M., Spring, J. D., Marin, M. F., Lasko, N. B., Goetz, J. M., Fischer, A. M., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2015). Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies. *Psychiatry Research*, 225(1-2). <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.005>
- Xue, Y. X., Luo, Y. X., Wu, P., Shi, H. S., Xue, L. F., Chen, C., Zhu, W. L., Ding, Z. B., Bao, Y. P., Shi, J., Epstein, D. H., Shaham, Y., & Lu, L. (2012). A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*, 336(6078). <https://doi.org/10.1126/science.1215070>
- Zorawski, M., Cook, C. A., Kuhn, C. M., & Labar, K. S. (2005). Sex, stress, and fear: Individual differences in conditioned learning. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 5(2). <https://doi.org/10.3758/CABN.5.2.191>
- Zuccolo, P. F., & Hunziker, M. H. L. (2019). A review of boundary conditions and variables involved in the prevention of return of fear after post-retrieval extinction. *Behavioural Processes*, 162, 39-54. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2019.01.011>