

AUTOR: MARCELO EDUARDO PIÑEYRO

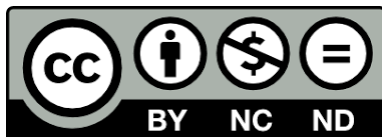
TÍTULO TESIS: “INDUCCIÓN DE UNA MEMORIA EMOCIONAL RESISTENTE
MEDIANTE REACTIVACIONES SUCESIVAS: IMPLICANCIA DEL PROCESO DE
LABILIZACIÓN-RECONSOLIDACIÓN”

CARRERA: PSICOLOGÍA

DIRECTORA: SILVIA GABRIELA BUSTOS

CODIRECTOR: ADRIAN MARCELO BUENO

Tipo de licencia: Este trabajo está distribuido bajo una licencia Creative Commons
Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International.



Dirección del repositorio UNC: <https://rdu.unc.edu.ar/>

FECHA: 3 de Abril de 2023

Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Psicología
Laboratorio de Psicología Experimental



TESIS DE POST GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
PSICOLOGÍA

“INDUCCIÓN DE UNA MEMORIA EMOCIONAL RESISTENTE MEDIANTE
REACTIVACIONES SUCESIVAS: IMPLICANCIA DEL PROCESO DE
LABILIZACIÓN-RECONSOLIDACIÓN”

Postulante: Lic. Marcelo E. Piñeyro

Directora: Dra. Silvia G. Bustos

Co-Director: Dr. Adrián M. Bueno

ETERNAMENTE GRACIAS:

A mi hijo Marcelino por ser mi fuente de inspiración y quien me dio las fuerzas necesarias para poder afrontar este largo camino que fue la tesis doctoral.

A Guadalupe, compañera de mil batallas. La persona que sin dudas fue parte de todo esto y de mi vida para siempre.

A mis viejos por romperse siempre el lomo para que yo pueda estudiar y desarrollarme como persona.

A mis hermanos, Daniel, Miguel y Pablito. Cada uno acompañándome y guiándome en diferentes etapas del doctorado.

A mis directores. Silvia, no solo una directora sino también una consejera permanente y sin dudas una persona que entendió que lo más importante en todo esto era mi crecimiento y no los resultados. El gringo, compañero, director, profesor, guía espiritual y principalmente un amigo. Victor, sencillamente la persona más brillante que conocí dentro de un laboratorio. Hugo, fundamental cuando arranque el proceso, una persona humana, correcta y sensata.

A los mejores amigos que me dio la vida científica. Roque Ferrer, mi mentor, la persona que más me enseñó tanto de la vida como a hacerse buenas preguntas, mi amigo, la persona que más se preocupó por mí y mi futuro durante mucho tiempo. Joaquin Alfei, mi hermano y mi compañero de eternas discusiones, mi ejemplo a seguir.

A Mati, un gran amigo y consejero estadístico permanente.

A Flavia Galaverna, figura muy importante en mis inicios como investigador.

A las amigas que me dio la vida y siempre estuvieron presentes en este proceso, en el llanto y en las risas, Eli y Bela.

A mi amigo y conviviente que me bancó todo este último año de inestabilidades, el nahue.

A Patricia, mi psicóloga, quien me guio durante seis años de doctorado y me ayudó a crecer como ser humano.

A Francisco, mi psiquiatra, figura imprescindible en mi vida.

Título:

Inducción de una memoria emocional resistente mediante reactivaciones sucesivas: implicancia del proceso de labilización-reconsolidación.

Autor: Marcelo E. Piñeyro.

Filiación Institucional: Facultad de Psicología – Universidad Nacional de Córdoba.

Resumen:

El presente trabajo tuvo como objetivo principal estudiar la influencia de reactivaciones repetidas de una memoria emocional aversiva como procedimiento para inducir el fortalecimiento de la traza y prevenir la ocurrencia del proceso de labilización/reconsolidación. El primero de los objetivos específicos fue desarrollado con el fin de investigar, en ratas, la influencia de sesiones múltiples de reactivación sobre el efecto interferente de Midazolam (MDZ) en la fase de reconsolidación de una memoria de miedo contextual y por otra parte determinar la influencia de D-cicloserina sobre una memoria de estas características. Los mecanismos mediante los cuales memorias contextuales de miedo pueden ser interferidas a través del proceso de reconsolidación fueron ampliamente estudiados en nuestro laboratorio. Por lo tanto, en este paradigma experimental nos enfocamos en investigar la manera en que estos recuerdos pueden fortalecerse a través del proceso de reconsolidación. El experimento 1 permite sugerir que 3 reactivaciones repetidas inducen una memoria resistente a la desestabilización/reconsolidación después del recuerdo, dado que MDZ (agente de probada eficacia amnésica) no logro interferir a la misma. En el experimento 2A se logró demostrar que sesiones de reactivación que no inducen la desestabilización de la traza previenen la resistencia al efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación. A partir del experimento 2B inferimos que Nimodipina bloquea la desestabilización de la memoria de miedo inducida por la reactivación del recuerdo y previene la resistencia de la traza al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación. Los resultados de los experimentos 2A y 2B indican que para que la memoria de miedo contextual se torne resistente al efecto de MDZ mediante reactivaciones sucesivas, es necesario que estas reactivaciones den lugar necesariamente al proceso de desestabilización-reconsolidación. Los datos del experimento 3 sugieren que la administración DCS antes de la sesión de reactivación facilitó la ocurrencia del proceso de desestabilización de una memoria de miedo contextual de 7 días sujeta a 3 reactivaciones previas restableciendo la susceptibilidad del trazo a los efectos de MDZ sobre el proceso de reconsolidación. El segundo objetivo específico de la presente tesis fue planteado con el fin de determinar, en sujetos humanos, la influencia de sesiones múltiples de reactivación de una memoria autobiográfica negativa sobre el efecto de un interferente (inducción emocional positiva) sobre el proceso de reconsolidación. Con el fin de cumplimentar el primer objetivo se realizaron 6 experimentos: En el primer experimento se logró determinar un método sensible para discriminar la emocionalidad de los detalles presentes en los recuerdos. A partir de la realización del experimento 2 contamos con un inductor que induce estados emocionales positivos y con un inductor neutro. En el experimento 3 demostramos que

el inductor positivo redujo significativamente el contenido emocional negativo interfiriendo el proceso inducido posteriormente al recuerdo de una memoria autobiográfica negativa de una situación de enojo. El experimento 4 permite sugerir que una memoria autobiográfica emocional negativa (el recuerdo de una situación de enojo) puede ser modificada (actualizada) a través de la presentación de información audiovisual positiva después del recuerdo, dentro de un lapso temporal determinado posiblemente, mediando el proceso de reconsolidación. El experimento 5 nos permitió inferir que el recuerdo de una experiencia triste indujo la vulnerabilidad de la traza al efecto interferente del inductor emocional positivo sobre el proceso de reconsolidación. Finalmente en humanos, los resultados del experimento 6 sugieren que el protocolo utilizado de reactivaciones repetidas separadas por un intervalo de 48 h podría inducir una reducción gradual de la valencia emocional y de las variables subjetivas de emocionalidad evaluadas.

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCION	7
OBJETIVOS	11
1) MARCO TEORICO	13
1.1) CONSOLIDACION	13
1.2) RECONSOLIDACION	15
1.2.A) REACTIVACION, EVOCACION, LABILIZACION Y RECONSOLIDACION	16
1.2 B) CONDICIONES LIMITANTES DEL PROCESO DE RECONSOLIDACION	19
1.2 C) FUNCIONES DEL PROCESO DE RECONSOLIDACION	21
1.3) TIPOS Y SUBTIPOS DE MEMORIA: MODELO DE LARRY SQUIRE	24
1.3 A) PARTICULARIDADES DE LAS MEMORIAS ASOCIATIVAS	26
1.3 B) PARTICULARIDADES DE LAS MEMORIAS AUTOBIOGRAFICAS	28
1.4) RECONSOLIDACION EN SUJETOS HUMANOS	30
1.4 A) RECONSOLIDACION DE MEMORIAS AUTOBIOGRAFICAS	34
1.4.B) RELEVANCIA CLINICA DE LA RECONSOLIDACION DE RECUERDOS AUTOBIOGRAFICOS	37
2) MATERIALES Y METODOS	43
2.1) MATERIALES Y METDOS CORRESPONDIENTES AL OBJETIVO ESPECIFICO 1	43
2.2) MATERIALES Y METDOS CORRESPONDIENTES AL OBJETIVO ESPECIFICO 2	51
3) RESULTADOS	70
3.1) RESULTADOS CORRESPONDIENTES AL OBJETIVO ESPECIFICO 1	70
3.2) RESULTADOS CORRESPONDIENTES AL OBJETIVO ESPECIFICO 2	88
4) DISCUSION	141
BIBLIOGRAFIA	166
PUBLICACION	189

INTRODUCCION

La memoria es un proceso mediante el cual los organismos codifican, retienen y recuperan la información adquirida (Kandel, 2001). Los recuerdos tienen una representación neural que precisa de mecanismos moleculares que incluyen la síntesis de proteínas de novo para su *formación y mantenimiento*. La consolidación se define como el proceso de estabilización, dependiente del tiempo, que permite que la información que se adquiere recientemente, y que en un principio se encuentra en estado de labilidad (es decir, que pueden ser susceptibles de interferencia), forme una representación de larga duración o permanente, a partir del fortalecimiento en la eficacia sináptica de las neuronas que conforman la representación neural de dicha memoria (McGaugh, 2000; Nader y Hardt, 2009; Alberini, 2005). Si bien la consolidación permite explicar en términos neurobiológicos la formación y mantenimiento de memorias de largo plazo, no da cuenta de la manera en la cual las mismas se modifican, fenómeno ampliamente reportado de por la psicología cognitiva y experimental pero desatendidos durante muchos años en el campo de la neurobiología (Nader y Einarsson, 2010; Loftus, 1978; Loftus, 2005; Misanin, Miller y Lewis, 1968; Rubin y col., 1976; Squire y col., 1976). Estas líneas de trabajo postulaban que nueva información, disponible al momento del recuerdo de una memoria ya consolidada (generalmente reactivada mediante la presentación de una clave presente en el aprendizaje original), puede alterar la misma. Actualmente, tres trabajos hicieron resurgir el interés, dentro del campo de la neurociencia, por los procesos que suceden luego de la reactivación de la memoria (Przybylski y Sara 1997; Przybylski, Roulet y Sara, 1999; Nader, Schafe y LeDoux, 2000). El concepto de reconsolidación se ha convertido en un macro-concepto que articula las nociones anteriores, a saber; que tanto los recuerdos consolidados como sus sucesivas modificaciones tienen una representación neural precisa. Además, se sugiere que este proceso es dependiente del

tiempo ya que existe una ventana temporal en la cual la memoria puede ser manipulada (ventana de reconsolidación) y que requiere la síntesis de nuevas proteínas para persistir (Nader y col., 2000). Esta transición, desde los primeros trabajos en psicología hacia los nuevos descubrimientos dentro del ámbito de la neurociencia en general, abre una posibilidad para resolver problemas relacionados a memorias patógenas (Phelps y Schiller, 2013).

Con respecto al rol funcional de la reconsolidación, tradicionalmente se ha sostenido en la bibliografía que dicha fase permitiría tanto la actualización de los recuerdos a través de la incorporación de nueva información al contenido de la memoria original, como así también contribuiría al fortalecimiento de la misma (Ver discusión sobre este punto en el apartado: FUNCIONES DEL PROCESO DE RECONSOLIDACION). Los principales estudios que han señalado la relevancia directa del proceso de reconsolidación como mecanismo de actualización y modificación de la memoria son los realizados por Hubbach, Gomez, Hardt y Nadel (2007) en humanos y Lee (2010) en animales, señalando a la novedad como un determinante crítico en este mecanismo.

Por otra parte, existen evidencias que sugieren que dicho proceso media también el fortalecimiento de la memoria original. Esta resultante funcional ha sido demostrada tanto en animales (Inda, Muravieva y Alberini, 2011; Lee, 2008; Fukushima y col., 2014) como en humanos (Forcato, Rodriguez y Pedreira, 2011; Forcato, Fernandez y Pedreira, 2013; Wichert y col., 2013a, 2013b). Los trabajos que intentan explicar cómo los recuerdos se fortalecen han demostrado que el tanto el incremento de la intensidad del condicionamiento (Wang y col., 2009) como el estrés previo al condicionamiento (Bustos y col., 2010) y las reactivaciones sucesivas (Inda, Muravieva y Alberini, 2011; Lee, 2008; Fukushima y col., 2014; Forcato y col.,

2011; Forcato y col., 2013; Wichert y col., 2013a, 2013b) generan una traza de memoria resistente (fortalecida) a la interferencia después de la reactivación.

Puntualmente, un trabajo publicado por nuestro laboratorio reportó que el estrés previo al condicionamiento de miedo contextual previene el efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación de la memoria, fenómeno que se revirtió con D-cicloserina (DCS), un agonista parcial de receptores glutamatérgicos del tipo NMDA, administrada antes de la sesión de reactivación (Bustos y col., 2010).

Los trastornos de ansiedad o miedo, incluyendo el Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) y las fobias, son los desórdenes psiquiátricos de mayor incidencia (Kessler y col., 2005; Becker y col., 2007). Casi la totalidad de los síntomas que caracterizan estas psicopatologías están relacionados con la persistencia y re-experiencia de memorias traumáticas. Entender como los recuerdos aversivos o negativos, principalmente aquellos fortalecidos pueden reingresar a un estado plástico en el cual son susceptibles a modificarse es esencial para la práctica clínica psicológica y psiquiátrica. Los antecedentes de nuestro laboratorio están realizados en animales y limitados a ciertos parámetros de condicionamiento contextual de miedo, sin embargo, en la clínica los recuerdos de las personas son autobiográficos, es decir, vivencias de la vida diaria seleccionadas según su valor afectivo, organizadas alrededor de un eje biográfico espaciotemporal, propio de cada individuo (Tulving, 2000).

En consecuencia, la presente tesis está dividida en dos partes. En la primer parte (objetivo específico 1), nos dedicamos a continuar con nuestra línea de investigación en memorias contextuales de miedo. En un estudio previo, pudimos demostrar uno de los

mecanismos mediante el cual una memoria se fortalece, esto es, el estrés previo a un ensayo de condicionamiento, torna el trazo mnémico resistente a los efectos de un agente de probada eficacia amnésica para este tipo de memorias (MDZ). Por otra parte, observamos que este fenómeno pudo ser revertido si se administraba un agonista glutamatérgico previo a la reactivación (DCS) (Bustos y col., 2010). En los experimentos 1, 2A, 2B y 3 del objetivo específico 1 de esta tesis, investigamos otro de los mecanismos que llevan al fortalecimiento de la memoria, estableciendo que múltiples ensayos de reactivación que logran desestabilizar el recuerdo tornan al mismo resistente a los efectos de MDZ y al igual que en el estudio de Bustos y col., (2010) este efecto pudo ser prevenido mediante la administración pre reactivación de DCS.

La segunda parte (objetivo específico 2), estuvo enfocada en trasladar algunos de nuestros resultados obtenidos en modelos animales a memorias autobiográficas negativas en personas. Puntualmente en los experimentos 1, 2, 3, 4 y 5 del objetivo específico 2, teniendo en cuenta resultados obtenidos en el trabajo de Ferrer y col., (2016) demostramos que memorias autobiográficas negativas pueden ser deterioradas mediante la presentación de estimulación audiovisual positiva, provista 10 min después del recuerdo, pero no así cuando la presentación audiovisual se realizó a las 6 h. Finalmente, el experimento 6 (al igual que el experimento 1 del objetivo específico 1), fue realizado con el objetivo de determinar si múltiples reactivaciones de una memoria, en este caso autobiográfica, fortalecen el trazo mnémico y lo vuelve resistente a los efectos interferentes de un inductor emocional positivo. Sin embargo, y contrario a nuestras hipótesis, en este modelo, múltiples reactivaciones producen una reducción progresiva en las variables analizadas como índice de memoria.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, en este trabajo de investigación se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general: Estudiar la influencia de reactivaciones repetidas de una memoria emocional aversiva como procedimiento para inducir el fortalecimiento de la traza y prevenir la ocurrencia del proceso de desestabilización-reconsolidación.

Objetivo específico 1: Investigar la influencia de múltiples sesiones de reactivación sobre el efecto interferente de Midazolam (MDZ) en la fase de reconsolidación de una memoria de miedo contextual: influencia de D-cicloserina (DCS).

Objetivo específico 1.1: Determinar el efecto de múltiples sesiones de reactivación sobre el efecto de MDZ en la reconsolidación de memorias de miedo contextuales.

Objetivo específico 1.2: Determinar la posible implicancia del proceso desestabilización en la generación de una memoria resistente al efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación de una memoria de miedo contextual.

Objetivo específico 1.3: Investigar el efecto facilitador de DCS sobre la fase de labilización, para prevenir la potencial resistencia de la memoria al efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación, inducida por reactivaciones repetidas de una memoria contextual.

Objetivo Específico 2: Determinar si una memoria autobiográfica negativa puede ser actualizada mediante un interferente (inundación emocional positiva) e investigar la influencia de sesiones múltiples de reactivación de este tipo de memorias, sobre el efecto del mismo interferente, en el proceso de reconsolidación.

Objetivo específico 2.1: Validar un método que tradicionalmente se utiliza para la evaluación del contenido informacional de los recuerdos autobiográficos y modificarlo para que permita discriminar no solamente los distintos detalles presentes de los recuerdos sino también la valencia emocional de los mismos.

Objetivo específico 2.2: Generar dos presentaciones audiovisuales, una que permita inducir un estado emocional positivo y otra un estado neutro (control).

Objetivo específico 2.3: Investigar si una memoria autobiográfica de contenido emocional negativo reactivada mediante el adjetivo “ENOJADO” puede ser modificada por la presentación post-recuerdo de un inductor emocional positivo.

Objetivo específico 2.4: Determinar si la modificación de la memoria autobiográfica negativa observada por la manipulación post-reactivación es dependiente del proceso de reconsolidación.

Objetivo específico 2.5: Investigar si una memoria autobiográfica de contenido emocional negativo reactivada mediante el adjetivo “TRISTE” puede ser modificada por la presentación post-recuerdo de un inductor emocional positivo.

Objetivo específico 2.6: Investigar el efecto de reactivaciones múltiples sobre el efecto de un interferente positivo en la reconsolidación de memorias autobiográficas aversivas.

1) MARCO TEORICO

1.1) CONSOLIDACION

La memoria es un proceso mediante el cual los organismos codifican, retienen y recuperan la información adquirida (Kandel, 2001). El proceso de consolidación se define como el mecanismo de estabilización dependiente del tiempo que permite que información recientemente adquirida (MEMORIA DE CORTO PLAZO: MCP) forme una memoria de larga duración (MEMORIA DE LARGO PLAZO: MLP). El proceso de Potenciación a Largo Plazo (PLP), que implica la intensificación de las conexiones entre las neuronas que forman la representación de los recuerdos, es el principio que posibilita este proceso (Nader y Hardt, 2009; Alberini, 2005; Bailey y col., 1996; McGaugh, 2000). Numerosos estudios indican que la información recientemente adquirida activa cascadas de señalización intracelular, que resultan en modificaciones post-translacionales (modificación de proteínas después de la biosíntesis), modulación de expresión de genes y síntesis de nuevas proteínas que alteran la eficacia sináptica requerida para estabilizar y fijar las memorias (Gisquet-Verrier y Riccio, 2018).

Resulta importante destacar que el proceso de consolidación tiene una duración temporal limitada. Existen amplias evidencias que demuestran que la inhibición de síntesis de proteínas es una estrategia efectiva para interferir el proceso de consolidación sináptica, pero solo si esta manipulación sucede dentro de una ventana temporal limitada post adquisición (Abel y Lattal, 2001). Dentro de esa “ventana”, no solo es posible la interferencia de la consolidación (produciendo amnesia retrógrada) sino también su potenciación (Botreau, Paolone y Stewart, 2006; Gisquet-Verrier y Riccio, 2012). Estos estudios que determinaron la existencia de la ventana de vulnerabilidad permitieron definir que las memorias pueden existir

en dos estados, un estado *inestable* o *lábil* durante el cual la memoria es susceptible a ser modificada (facilitada o deteriorada) y en un estado *estable*, en el cual la memoria es insensible a este tipo de tratamientos, y por lo tanto por definición se encuentra “consolidada”. Este término no implica que todos los cambios celulares y moleculares inducidos por el aprendizaje se hayan completado. De hecho es posible que estos cambios nunca se completen y se extiendan durante toda la vida de la memoria (Nader y Hardt, 2009).

Actualmente, el término consolidación es usado en la literatura de las neurociencias para referirse a dos tipos de procesos complementarios. Uno de ellos es la consolidación sistémica, que hace referencia a una reorganización en el tiempo de los circuitos cerebrales o sistemas que participan en la codificación de la memoria. Se entiende que existe un proceso que temporalmente comienza con una gran participación del hipocampo, luego serían las áreas de la corteza que participaron al momento de la adquisición, las estructuras que sostienen o almacenan los recuerdos (Dudai, 2004). Estos procesos pueden tardar días o años dependiendo del tipo de memoria y el organismo (Dudai, 2012). Por otra parte, la consolidación sináptica refiere a una estabilización tiempo-dependiente de los cambios en la eficacia sináptica entre las neuronas implicadas en la representación de la información contenida en una memoria (Kandel, 2001; Dudai, 2004). Finalmente, existe amplio consenso respecto a que tales cambios están mediados por la síntesis de nuevas proteínas (Finnie & Nader, 2012).

En resumen, la teoría clásica de la consolidación plantea que: a) las memorias se fijan o consolidan en el tiempo; b) existe una ventana temporal en que las mismas pueden ser modificadas c) una vez consolidadas se estabilizan y d) la estabilización requiere de la síntesis de nuevas proteínas (Sara, 2000a; Nader y Hardt, 2009; Finnie y Nader, 2012). La hipótesis de

la consolidación permite explicar en términos neurobiológicos la formación y mantenimiento de memorias de largo plazo, pero no su modificación, fenómeno ampliamente reportado por la psicología cognitiva y experimental (Nader Y Einarsson, 2010; Loftus, 1978; Loftus, 2005; Misanin y col., 1968; Rubin y col., 1976; Squire y col., 1976).

1.2) RECONSOLIDACION

A finales de los años sesenta y principios de los setenta se desarrollaron una serie de trabajos que señalaron la posibilidad de que las memorias de largo plazo no serían registros estables o inmodificables de información, desafiando la hipótesis de la consolidación como fenómeno unidireccional (revisado en Sara, 2000a). Fue el trabajo de Misanin y col., (1968) el primero en reportar que la reactivación de una memoria, previamente consolidada, podía reiniciar una nueva fase de susceptibilidad a la interferencia de un procedimiento amnésico. En la misma línea y época los trabajos de Loftus sobre interferencia mediante confusión post reactivación (missinformation en inglés) en humanos también planteaban la naturaleza dinámica de la memoria (Loftus, 1978; Loftus, 2005).

Aunque el descubrimiento de que la memoria podía entrar en un estado de vulnerabilidad si, y solo si, ésta era reactivada implicaba grandes cambios y posibilidades, no solo a nivel teórico sino también clínico y experimental, estos trabajos de “amnesia dependiente de la reactivación” fueron en cierto modo abandonados, quizás debido al descubrimiento de la Potenciación a Largo Plazo (PLP), que se convierte una temática de interés central para aquellos avocados al el estudio de la neurobiología de la memoria en los años 80´ y 90´ (Sara, 2000a).

En la última década los trabajos acerca de reconsolidación de la memoria han tomado un lugar principal en el campo de las neurociencias (Nader y Hardt, 2009; Finnie y Nader, 2012; Besnard y col., 2012; Dudai, 2012; Phelps y Hofmann, 2019; Lee y col., 2017) y fueron tres artículos precursores los que reanimaron la motivación por esta temática. El primero de estos fue el de Przybyslawski y Sara (1997) quienes demostraron que el antagonista no competitivo de los receptores NMDA MK-801, aplicado hasta una hora luego de la reactivación de una memoria espacial, produce efectos amnésicos al evaluar la retención de dicha memoria en un test 48 horas más tarde. Las autoras afirmaron que al igual que en el proceso de consolidación, los receptores glutamatérgicos NMDA (N-metil de aspartato) cumplen un rol esencial en la reconsolidación de la memoria luego de que esta es reactivada. En un segundo trabajo, se demostró que tanto para memorias espaciales como emocionales la administración de Propanolol (PROP, un antagonista Beta-adrenérgico) luego de la reactivación de dichas memorias interfiere la reconsolidación (Przybyslawski, Rouillet y Sara, 1999). Estos resultados son particularmente interesantes ya que muchos trabajos posteriores en personas utilizan PROP como interferente (Agren, 2014). Finalmente, otro reporte fue el de Nader y col., (2000), en el cual la infusión de Anisomicina (un inhibidor de síntesis de proteínas) en Amígdala Baso-Lateral (ABL), poco después de la reactivación de una memoria previamente consolidada, lleva al deterioro de la misma 24 horas después, demostrando que la síntesis de proteínas ABL es necesaria para la reconsolidación de memorias de miedo contextual en ratas.

1.2.A) REACTIVACION, EVOCACION, LABILIZACION Y RECONSOLIDACION

La hipótesis de la reconsolidación plantea que cuando las memorias son reactivadas (mediante la presentación de un recordatorio) pueden volver a entrar en un estado de

inestabilidad transitoria que requiere de la síntesis de nuevas proteínas para re-estabilizarlas (Nader y col., 2000; Finnie y Nader, 2012). Decir que luego de la reactivación el trazo mnémico se torna transitoriamente lábil, implica afirmar que existe una “*ventana*” temporal durante la cual la memoria se vuelve susceptible a diferentes influencias. Finalizado ese intervalo temporal, la memoria se reconsolidada (Nader y col., 2000; Nader y Hardt 2009; Finnie y Nader 2012). Amplia evidencia experimental sugiere que luego de la reactivación, dentro de esa ventana temporal, la memoria puede ser deteriorada por tratamientos amnésicos (Pedreira y Maldonado, 2003; Bustos y col., 2009), interferida por nuevos aprendizajes (Walker, Brakefield, Hobson y Stickgold, 2003; Hubbach y col., 2007) o potenciada mediante estimuladores cognitivos (Lee y col., 2006, 2009). Por otra parte, este fenómeno ha sido reportado en una gran variedad de especies y paradigmas comportamentales tanto aversivos como apetitivos y las áreas que han sido implicadas en este proceso son: la amígdala (Nader y col., 2000; Duvarci y Nader, 2004; Debiec y LeDoux, 2004; Parsons y col., 2006), el hipocampo (Biedenkapp y Rudy, 2004; Frankland y col., 2006; Runyan y Dash, 2005; Morris y col., 2006), núcleo acumbens (Miller y Marshall, 2005) y corteza prefrontal ventromedial (Akirav y Maroun, 2006), dependiendo del agente amnésico y del tipo de memoria interferida.

Para comprender al proceso de reconsolidación es necesario hacer una disquisición conceptual entre los siguientes conceptos: *reactivación*, *evocación*, *labilización* (o *desestabilización*) y *reconsolidación* (o *re-estabilización*). Estos fenómenos tienen en común ser resultantes de la re-presentación de algunos o todos los estímulos presentes durante el aprendizaje original, pero entre sí mantienen importantes diferencias. La importancia de determinar la diferencia entre los procesos citados (Gisquet-Verrier y Riccio, 2012) es un problema central a resolver en el gran marco de los estudios acerca de reconsolidación; y una

herramienta útil en situaciones clínicas. La **evocación** es un estado transitorio, entre reactivación y desestabilización, determinado por una manifestación comportamental de la memoria. Es importante tener en cuenta que no toda **reactivación**, es decir, memorias que pasan de un estado inactivo a uno activo cuando se presenta un recordatorio o elemento asociado al aprendizaje original (Lewis, 1979), desestabiliza la traza. Posteriormente, una memoria puede entrar en estado de **desestabilización-labilización**, si existe un error predictivo al momento de recordar, esto es, una violación de la expectativa sobre lo que se espera que ocurra según la experiencia original de aprendizaje y lo que realmente ocurre al momento del recuerdo (Díaz-Mataix, y col., 2013, Sevenster y col., 2013; Alfei y col., 2015). En esta fase de procesamiento de la memoria la traza está lábil y se vuelve sensible a la acción de distintos agentes amnésicos (Nader y Hardt, 2009; Finnies y Nader, 2012). Se ha postulado que el mecanismo molecular detrás de este proceso consiste en la degradación de proteínas sinápticas como consecuencia de la actividad del sistema ubiquitina-proteosoma (UPS) (Lee y col., 2008). Han sido reportadas al menos tres vías moleculares para disparar el proceso de desestabilización a través del UPS: los receptores canabinoides de tipo 1 (CB1), los canales de calcio regulados por voltaje de tipo "L" (L-VGCC) y la sub-unidad GluN2B de los receptores NMDA (Suzuki y col., 2004; Lee y col., 2008; Ben Mamou y col., 2006; Wang y col., 2009; Milton y col., 2013). Por último, la **reconsolidación** propiamente dicha es entendida como la re-estabilización de la memoria que ha sido desestabilizada, lo que exige la síntesis de nuevas proteínas (presumiblemente, compensando la degradación proteica inducida por la actividad del UPS) (Lee y col., 2012). La memoria vuelve así, a través de la reconsolidación, a un estado estable e insensible a influencias que pudieran modificarla (Finnies y Nader, 2012).

En resumen a) memorias ya consolidadas que son reactivadas (bajo ciertas condiciones) pueden volver a entrar en un estado activo de inestabilidad transitoria b) existe una ventana temporal en que las memorias pueden ser modificadas c) la desestabilización es dependiente de la degradación proteica d) la re-estabilización de los recuerdos requiere de la síntesis de nuevas proteínas para que el proceso de reconsolidación quede concluido e) luego de que la memoria se reconsolidada vuelve a entrar en un estado de estabilidad, en el cual los recuerdos no pueden ser modificados.

1.2 B) CONDICIONES LIMITANTES DEL PROCESO DE RECONSOLIDACION

El fenómeno de reconsolidación ha sido reportado en una gran cantidad de especies, desde organismos simples como nemátodos (Rose y Rankin, 2006) hasta humanos (Forcato y col., 2010) pasando por cangrejos (Pedreira y Maldonado, 2003; Pedreira, Pérez-Cuesta y Maldonado, 2004; Perez-Cuesta y Maldonado, 2009), y roedores como ratas (Nader y col., 2000) y ratones (Suzuki y col., 2004), utilizando diferentes tipos de paradigmas experimentales, tales como condicionamiento auditivo de miedo (Nader y col., 2000), miedo contextual (Suzuki y col., 2004; Bustos y col., 2009), memoria espacial (Przybylski y Sara,1997) y habituación (Rose y Rankin, 2006), entre otros (para una revisión ver Besnard y col., 2012). Sin embargo, a pesar de ser un fenómeno ampliamente aceptado por la comunidad científica, se han reportado en la bibliografía una serie de condiciones que limitan la ocurrencia del proceso de reconsolidación, definidas como condiciones fisiológicas, psicológicas o ambientales en las cuales la memoria que usualmente puede labilizarse y por lo tanto reconsolidarse, no lo hace (Nader y Hardt, 2009). Otra forma de expresar esta situación seria la siguiente: los mecanismos que posibilitan la labilización de la memoria la mayoría de las veces, son desactivados (Zhang y col., 2018; Finnie y Nader, 2012).

Las condiciones limitantes de la reconsolidación corresponden a las características de la sesión de aprendizaje, a las condiciones en las cuales se lleva a cabo la reactivación y a la interacción entre estas dos instancias. Entre las **características de la sesión de aprendizaje** que parecerían impedir que se lleve a cabo la reconsolidación se puede incluir a: la edad de la memoria (Baratti y col., 2008; Bustos y col., 2009; Eisenberg y Dudai, 2004; Frankland y col., 2006; Haubrich y col., 2015; Milekic y Alberini, 2002; Suzuki y col., 2004), la fuerza del entrenamiento original (Eisenberg y col., 2003; Suzuki y col., 2004; Morris y col., 2006; Wang y col., 2009; Winters y col., 2009; Bustos y col., 2010) y cuando la curva de aprendizaje ha alcanzado una asíntota (Lee, 2010). Las **características de la reactivación** refieren a la duración de la sesión; ya que cuando es demasiado corta no permite que la memoria entre en estado de labilidad (Piñeyro y col., 2014, Suzuki y col., 2004; Bustos y col., 2009) y cuando es demasiado larga, induce el proceso de extinción (Pedreira y Maldonado, 2003; Tronel y Alberini, 2007; Alfei y col., 2015). Cuando se habla de la **interacción entre ambas instancias** (de aprendizaje y reactivación) en recientes revisiones (Dudai, 2012; Finnie y Nader, 2012; Besnard y col., 2012) se menciona a la necesidad de incorporar nueva información al momento de la reactivación como una condición necesaria para inducir el proceso de reconsolidación (Morris y col., 2006; Rodríguez-Ortiz y col., 2005; Pedreira y col., 2004; Biedenkopf y Rudy, 2004). Por ejemplo, Morris y col., (2006) lograron inducir la reconsolidación de una memoria espacial solo cuando el protocolo involucró la codificación de nueva información durante la reactivación. En el mismo sentido, Pedreira, Pérez Cuesta y Maldonado (2004) concluyeron que solo se puede interferir una memoria cuando ocurre un “mismatch” o error predictivo entre la información almacenada en la memoria y aquella disponible durante la reactivación. Teniendo como precedente los estudios anteriores actualmente tanto en humanos (Sevenster y col., 2013) como en animales (Díaz

Mataix y col., 2013; Alfei y col., 2015) ha sido demostrado experimentalmente que un error en la predicción, esto es, una violación de la expectativa sobre lo que se espera que ocurra según la experiencia previa al momento de la reactivación es necesario para que la memoria reactivada entre en estado de labilidad.

Finnie y Nader (2012) así como Besnard y col., (2012) proponen que estas limitaciones serían propias de protocolos particulares de cada laboratorio y no condiciones límite de la reconsolidación per se, ya que en aquellos casos donde una serie de parámetros no induce la labilización de la memoria, la modificación de estos mismos parámetros habilita este proceso (por ejemplo, Bustos y col., 2009; Suzuki y col., 2004; Morris y col., 2006; Pedreira, Perez Cuesta y Maldonado, 2004). Precisamente, generar un error predictivo al momento de la reactivación sería la clave para habilitar el proceso de desestabilización, aunque no es la única alternativa ya que en nuestro laboratorio hemos demostrado que el proceso de desestabilización en memorias resistentes ha sido habilitado mediante un agonista glutamatérgico de receptores NMDA, D-cicloeserina (Bustos y col., 2010).

1.2 C) FUNCIONES DEL PROCESO DE RECONSOLIDACION

Con respecto a la función biológica del proceso de reconsolidación la situación generalmente se plantea de la siguiente manera: por un lado se sostiene que sería un proceso implicado en el fortalecimiento de la traza mnémica y por otro que dicho proceso permitiría la actualización de la misma. Ambas hipótesis plantean que la fase que sigue a la reactivación de la memoria sería el proceso que permite que el organismo pueda adaptarse a los cambios que se presentan en el ambiente según el contexto de recuerdo actual (Beckers y Kindt, 2017; Nader y Hardt, 2009; Finnie y Nader 2012; Besnardt y col., 2012; Alberini, 2011).

Entre quienes plantean la primer hipótesis (Alberini, 2005, 2011; Dudai y Eisenberg, 2004) se sostiene que la función de la reconsolidación sería permitir la persistencia de la consolidación y su fortalecimiento y prevenir el olvido de la información, es decir, no sería más que la extensión del proceso de consolidación. Estos estudios se basan en la evidencia de que memorias que han alcanzado una asíntota (memorias fuertes y antiguas), son resistentes a ser labilizadas luego de la reactivación. Memorias resistentes a la interferencia después de la reactivación se pueden generar tanto por: un incremento de la intensidad del condicionamiento (Wang y col., 2009; Eisenberg y col., 2003; Suzuki y col., 2004; Morris y col., 2006; Winters y col., 2009;) por el estrés previo al condicionamiento (Bustos y col., 2010), como así también por reactivaciones sucesivas (Inda y col., 2011; Lee, 2008; Fukishama, 2014; Forcato y col., 2011; Forcato y col., 2013 Wichert y col., 2013a, 2013b) por el solo paso del tiempo (Baratti y col., 2008; Bustos y col., 2009; Eisenberg y Dudai., 2004; Frankland y col., 2006; Haubrich y col., 2015; Milekic y Alberini, 2002; Suzuki y col., 2004) o por que el aprendizaje a alcanzado una asíntota (Lee, 2010).

Una posición que está en sintonía con la hipótesis de fortalecimiento de la consolidación, pero es aún más radical, sostiene que cada vez que un aprendizaje se lleva a cabo este no se asienta sobre una tabula rasa, el rol de la reconsolidación sería reorganizar los esquemas de memoria, siendo el proceso de reconsolidación un proceso de consolidación que no tendría, en sí mismo, un final. Desde esta posición, se sugiere que los mecanismos moleculares conocidos hasta el momento son demasiado escasos como para establecer una diferencia entre consolidación y reconsolidación (McKenzie y Eichenbaum, 2011).

Entre quienes han propuesto la segunda hipótesis, se sostiene que la reconsolidación sería un mecanismo comprometido con la actualización de las memorias con el fin de

mantener su relevancia (Lee, 2009; Lee, 2010Ç; Przybyslawsky y Sara, 1997, Sara, 2000; Nader, 2000; Monfils y col., 2009; Hupbach y col., 2007; Alfei y col., 2015). Durante la reactivación es probable que ocurran procesos de aprendizaje adicionales por la presencia de nueva información tanto sensorial como emocional que pueden ser incorporadas a la traza de la memoria original. Ha sido planteado que la situación de recuerdo produce la reactivación del circuito neuronal que codifica la representación interna de la memoria. Este fenómeno conlleva a un estado de plasticidad que permite suponer que su función es otorgarle al sistema la capacidad de integrar la nueva información a la base de conocimientos del organismo o actualización del ítem activado (Dudai, 2006). Dudai plantea que estos estados de activación de una traza, generados tanto por un nuevo aprendizaje como por el recuerdo de una memoria ya aprendida, permiten que la misma pueda ser cambiada o actualizada, otorgándole al sistema un flujo dinámico permanente. Los principales estudios que han señalado la relevancia directa del proceso de reconsolidación como mecanismo de actualización y modificación de la memoria son los realizados por Hupbach, Gomez, Hardt y Nadel (2007) en humanos y Lee (2010) en animales, señalando a la novedad como un determinante crítico para la incorporación de información adicional al trazo mnémico. De hecho, aquellos trabajos que demuestran que, tanto la novedad (Morris y col., 2006; Pedreira, Perez-Cuesta y Maldonado, 2004) como el error predictivo (Sevenster y col., 2013; Diaz Mataix y col., 2013; Alfei y col., 2015) permiten la desestabilización de memorias, son la fuente principal de los argumentos a favor de esta postura.

Es importante destacar que estas dos funciones son en sí complementarias debido a que incluso memorias resistentes que han alcanzado una asíntota pueden volver a un estado de labilidad (Bustos y col., 2009; Suziki y col., 2004; Morris y col., 2006; Pedreira y Maldonado,

2004). Además del hecho de que son funciones complementarias, el hecho de que memorias resistentes puedan volver a un estado plástico cuando se modifican cuestiones paramétricas o se incorpora novedad, permite pensar que el fortalecimiento por reconsolidación también podría ser considerado dentro del mecanismo de actualización de los recuerdos.

Dado que en la clínica los recuerdos patológicos son resistentes al cambio, poder entender como estos se forman y luego pueden ser modificados, es uno de los mayores retos en el campo de la reconsolidación. Particularmente, y en este sentido, un trabajo publicado por nuestro laboratorio reportó que el estrés previo al condicionamiento de miedo contextual previene el efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación de la memoria (tornó a esta resistente), fenómeno que se revirtió con D-cicloserina (DCS), un agonista parcial de receptores glutamatérgicos del tipo NMDA, administrada antes de la sesión de reactivación (Bustos y col., 2010).

1.3) TIPOS Y SUBTIPOS DE MEMORIA: MODELO DE LARRY SQUIRE

Al referirse a los distintos tipos de memoria se plantea que existen diferentes maneras de procesar, almacenar y evocar la información adquirida y distintas estructuras cerebrales (corticales y subcorticales) involucradas. Un modelo ampliamente aceptado para intentar determinar las bases anatómicas que subyacen a cada tipo y subtipo de memoria es el propuesto por Larry Squire (2004).

La primera distinción que se realiza en este modelo es entre memoria declarativa o explícita y memoria no declarativa o implícita. La memoria declarativa es aquella que puede expresarse verbalmente mientras que la no declarativa puede expresarse a través del comportamiento. La memoria declarativa o explícita hace referencia a la capacidad consciente

de recuperar información sobre hechos y eventos. El subtipo de memoria que almacena información con respecto a hechos, como saber que un perro es un animal o que Argentina es un país es denominada memoria semántica. Por otra parte, a la capacidad de recordar un evento pasado específico vivido de manera personal con referencia espacio temporal, como ser el nacimiento de un hijo o la muerte de un padre se la conoce como memoria episódica o autobiográfica. Estos tipos de memoria estarían regulados principalmente por el hipocampo y estructuras adyacentes ubicadas en la cara medial del lóbulo temporal (Squire, 2004).

La memoria no declarativa o implícita, se expresa mediante el cumplimiento de una tarea específica. El primer subtipo es la memoria procedimental que es aquella necesaria para la adquisición de habilidades y hábitos como jugar al fútbol o manejar un auto y su ejecución no requiere de la conciencia. El cuerpo estriado es el sustrato anatómico principal de este tipo de memoria. Los procesos de priming (facilitación) y aprendizaje perceptual se encuentran también dentro de la memoria no declarativa. El proceso de priming hace referencia a que la pre-activación de un nodo de información facilita el procesamiento posterior de nodos vinculados. Por ejemplo, la presentación de la palabra cuchillo puede acelerar el procesamiento posterior de la palabra tenedor debido a que los conceptos con relación semántica tienen proximidad en la corteza. Por otra parte, el aprendizaje perceptual es la capacidad de reconocer estímulos que fueron presentados con anterioridad. El producto de este aprendizaje es una gnosia y es indispensable para guiar nuestras conductas. La neocorteza es el sustrato de estos subtipos de memoria (Squire, 2004).

Otro subtipo de memoria no declarativa es la memoria asociativa, la cual está determinada por un aprendizaje asociativo que es el establecimiento de una asociación entre estímulos presentados con una contingencia espacial y temporal adecuada. Tanto la amígdala

como el cerebelo son estructuras que sostienen este subtipo de memoria. Finalmente, las memorias no asociativas cierran el modelo propuesto. Mientras que la habituación implica la disminución de una respuesta ante la presentación repetida de un estímulo, la sensibilización se define por un aumento en la respuesta. Las vías reflejas son las estructuras que determinan estos procesos (Squire, 2004).

1.3 A) PARTICULARIDADES DE LAS MEMORIAS ASOCIATIVAS

La memoria asociativa es esencialmente un subtipo de memoria no declarativa que resulta de la presentación de algunas de las claves presentes al momento del aprendizaje. Previamente, hemos definido la manera en que se forman y modifican los recuerdos. El presente apartado, tiene como fin describir el mecanismo mediante el cual la información es adquirida y algunas particularidades de este subtipo de memoria.

Particularmente, en los aprendizajes asociativos, la contingencia y la temporalidad entre eventos son elementos esenciales para que un estímulo inocuo se asocie con claves relevantes que constitutivamente son reforzantes o aversivas para los organismos. Cuando dos estímulos ocurren repetidamente en forma temporalmente muy cercanos y uno precede al otro, el organismo puede formar una asociación relevante entre ellos, es decir, aprende (Kandel, 2001). De esta manera, un estímulo neutro (Estimulo Condicionado: EC) puede adquirir propiedades afectivas luego de ser asociado con un evento de significado biológico relevante (Estimulo Incondicionado: EI). Este tipo de aprendizaje muy simple, y conservado a través de las especies, tuvo como función que los organismos puedan predecir la presencia de una amenaza y proveerse de alimentos en un contexto siempre cambiante (Domjam, 2010).

Una manera simple de estudiar este proceso en el laboratorio es el Condicionamiento de Miedo Contextual (CMC). El mismo consiste en la asociación entre un shock eléctrico, estímulo incondicionado (EI), en las patas del animal (típicamente rata o ratón) y un contexto que previamente no generaba ninguna respuesta específica, estímulo condicionado (EC). Luego de pocos ensayos, el animal aprende que el contexto predice la llegada del shock y la sola re-exposición al contexto induce reacciones neuro-hormonales de miedo (respuesta condicional a la asociación previa). El comportamiento típico de expresión de miedo en las ratas y ratones es la respuesta de congelamiento caracterizado por la ausencia total de movimiento salvo aquellos necesarios para respirar (Blanchard y Blanchard, 1969).

Las bases anátomo-fisiológicas del aprendizaje de miedo condicionado se encuentran relativamente dilucidadas. El modelo desarrollado por Krasne y colaboradores (2011) postula que en los circuitos hipocampales se establecerían rápidamente representaciones neuronales de patrones de estímulos (v. gr., contextos) en tanto que en la Amígdala Baso-Lateral (ABL) ocurriría la valoración de la cualidad aversiva de esos estímulos (Fansellow y Gale, 2003).

La amígdala junto con el hipocampo, los cuerpos mamilares, el fornix, la corteza singular, el septum, el bulbo olfatorio y el hipotálamo conforman el sistema límbico, responsable tanto de la expresión como de la percepción de las emociones. En términos evolutivos la amígdala puede dividirse en dos regiones funcionalmente distintas pero complementarias: la región cortico-medial, que se encuentra asociada al sistema olfatorio y está compuesta por los núcleos cortical, medial y central. Por otra parte, la región basolateral, asociada con la neocorteza, está compuesta por los núcleos lateral, basal y accesorio basal. A su vez, los distintos núcleos pueden ser divididos en sub-núcleos (LeDoux, 2007).

Para que se produzca una asociación es necesaria la conformación de una representación contextual, en el hipocampo (principalmente en la región dorsal) y a partir de las células de lugar (place cells) se codifica la representación espacial y se integra con otra información sensorial (luminosidad, color de las paredes, etc.) e incluso con la percepción temporal (Izquierdo y col., 2016; Maren y col., 2013). Esta información es proyectada a los núcleos lateral y basal, sin embargo es en este último donde se adquiere una cualificación emocional. Finalmente, ABL proyecta hacia el núcleo central de la amígdala (AC), al cual se le atribuye la función de disparar las señales necesarias para generar las respuestas de miedo, ya que la estimulación o desinhibición de AC envía señales hacia distintos núcleos del tallo encefálico e hipotálamo para producir el patrón neuro-hormonal y comportamental típico del miedo (Pape y Pare ,2010).

1.3 B) PARTICULARIDADES DE LAS MEMORIAS AUTOBIOGRAFICAS

La memoria autobiográfica, es un subtipo de memoria declarativa que codifica, almacena y permite la reactivación consiente de representaciones mentales relacionadas a experiencias vividas de manera personal, seleccionadas según su valor afectivo y organizadas alrededor de un eje biográfico espaciotemporal, propio de cada individuo (Tulving, 2000). A diferencia de aprendizajes simples como el asociativo, la adquisición de este tipo de memorias requiere no solo de la asociación de múltiples estímulos al mismo tiempo sino que dependen del estado emocional interno y del reservorio de memorias pasadas que se activan al momento de la adquisición. Los recuerdos autobiográficos permiten dar forma a nuestra vida emocional y mantener un constante reconocimiento de nuestra historia personal para definir quiénes somos realmente (Prebble, 2013). Otras importantes funciones de este tipo de

recuerdos es permitir la interacción social y poder planificar situaciones futuras (Holland, Addis y Kensinger, 2011).

Los relatos autobiográficos están compuestos por referencias al tiempo y lugar en que sucedió el hecho, descripciones de diferentes acciones, pensamientos y emociones que sienten las personas en un día en particular. Precisamente estos son los detalles del contenido informacional que se analizan como variables dependientes en varios estudios (Hasabbis y col., 2007; Schwabe y Wolf, 2009, 2010; Sheldon y col., 2018). Una variable que también resulta interesante analizar es el acceso de los recuerdos a la conciencia como indicador del esfuerzo que las personas tienen que realizar para evocar sus recuerdos (Sheldon y col., 2018). Un retardo en el acceso, puede ser un indicador de déficit en la evocación. Finalmente, variables subjetivas que midan el grado de re-vivencia de los recuerdos, la valencia emocional de los mismos, la intensidad y la ansiedad que sienten los sujetos al momento del recuerdo son cada vez más utilizadas (Carhart Harris y col., 2014; Sheldon y col., 2018).

Los recuerdos autobiográficos tienen diferentes maneras de organización que van desde recuerdos de etapas de la vida (cuando era niño, cuando iba al colegio, etc), pasando por acciones cotidianas (“siempre que voy a correr”, “en todas las salidas al río con la familia”, etc.) a recuerdos con ubicación témporo-espacialmente definida (“hace diez días fuimos con mi familia al río, estábamos nadando y comiendo un asado”, el 27 de abril de este año nació mi sobrina en el Sanatorio Allende”) (Holland, Addis y Kensinger, 2011). Sobre este último tipo de recuerdos se centra el presente trabajo. Finalmente, podemos decir que las áreas cerebrales que sostienen este tipo de recuerdos son principalmente la corteza prefrontal y las áreas que forman parte del sistema límbico (Holland , Addis y Kensinger, 2011).

1.4) RECONSOLIDACION EN SUJETOS HUMANOS

La translación de los hallazgos en el campo de la reconsolidación no es simple debido a que la mayoría de las intervenciones utilizadas en animales no son aptas para su utilización en humanos. Por otra parte, resulta importante destacar que los recuerdos de los humanos son más complejos que los de otras especies que carecen de conciencia, quizá debido a esta última característica. Sin embargo, el gran desarrollo en términos cuantitativos y cualitativos que ha tenido la investigación en esta temática, en nuestra especie, nos lleva a pensar que en el futuro se podrán desarrollar técnicas efectivas para la modificación de recuerdos que se tornan patológicos (Phelps y Hofmann, 2019). La hipótesis de trabajo prominente es que la reconsolidación permite la actualización de recuerdos para mantener su relevancia ante las circunstancias cambiantes (Lee, 2010; Dudai, 2004, 2006; Finnie y Nader, 2012). Por lo tanto, la modificación de memorias influenciando la reconsolidación con interferentes no farmacológicos y no invasivos podría capitalizar este proceso de manera constructiva, permitiendo incorporación de nueva información en una memoria existente. Los protocolos de interferencia o manipulación conductual tienen la misma estructura que los protocolos farmacológicos: la memoria a largo plazo se reactiva y la interferencia conductual (en lugar de la administración de un agente farmacológico) se produce durante la ventana de reconsolidación. Tal como los agentes farmacológicos, que bloquean o potencian la reconsolidación, las intervenciones conductuales pueden debilitar o fortalecer la memoria (Lee y col., 2017).

El proceso de interferencia de la memoria luego de la reactivación ha sido estudiado por primera vez en humanos en los años 70 en pacientes que sufrían de Trastorno Obsesivo Compulsivo y Depresión en los que se utilizó como interferente shocks electro-convulsivos

(Rubin, 1976; Squire y col., 1976). Pasaron casi tres décadas para que saliera a luz el primer trabajo que abordó estrictamente el proceso de reconsolidación de los recuerdos, tal como se considera actualmente al término (Walker y col., 2003). En dicho estudio se logró demostrar que una memoria no declarativa procedimental (una secuencia de tipeo de números) puede ser modificada, al ser interferida con otra secuencia, dentro de una ventana temporal establecida si, y solo si, previamente el recuerdo fue reactivado. Este fenómeno de interferencia del proceso post-reactivación fue evidenciado por una pérdida en la precisión de la tarea (Walker y col., 2003).

Actualmente, como ya ha sido mencionado, muchos trabajos en sujetos humanos ponen en evidencia la existencia del fenómeno de reconsolidación, en diferentes tipos de memorias, con gran variedad de tratamientos, tanto en población sana como en sujetos que presentan diferentes tipos de patologías (Phelps y Hofmann, 2019; Dunbar y Taylor, 2017 Brunet y col., 2018; Agren, 2014). En *memorias asociativas* de miedo, después de que un estudio descubrió que el Propranolol (PROP: un antagonista de los receptores Beta-adrenérgico que suele utilizarse para tratar la hipertensión) también puede ser efectivo para bloquear la reconsolidación de los recuerdos aversivos en roedores (Przybylski, Roulet y Sara, 1999; Dębiec y LeDoux, 2004), varios laboratorios intentaron usar esta droga para bloquear la reconsolidación de las respuestas defensivas aprendidas en humanos (Kroes y col., 2016). Primeramente, fue demostrado que la administración de este agente antes de la reactivación interfirió la reconsolidación reduciendo selectivamente la expresión emocional de una memoria de miedo (la respuesta de miedo de sobresalto, asociada principalmente a áreas amigdalinas) mientras que el contenido episódico permaneció intacto (tanto el conocimiento de la contingencia entre los estímulos como la respuesta electro dérmica, respuestas asociadas a

actividad cortical) (Kindt y col., 2009; Soeter y Kindt, 2010, 2011a). Otro descubrimiento trascendente en este tipo de memorias fue que el fenómeno de labilización-reconsolidación depende críticamente de que al momento de la reactivación del recuerdo se produzca un error en la predicción (ver apartado “Condiciones límite de la reconsolidación”) (Sevenster y col., 2013). Estos resultados fueron puestos a prueba dentro del campo de la clínica psiquiátrica, se intentó disminuir diferentes respuestas asociadas al Trastornos de Estrés Postraumático (TEPT) administrando PROP dentro de la ventana de reconsolidación, pero el PROP administrado después de la reactivación de una memoria traumática no tuvo ningún efecto sobre los síntomas del TEPT (Wood y col., 2015). Si fue efectivo cuando se administró antes de la reactivación de la memoria, disminuyendo los síntomas del TEPT de manera más efectiva, pero estos resultados también podrían ser causados por alterar la recuperación de la memoria o facilitar el nuevo aprendizaje (Brunet y col., 2018). Finalmente, Soeter y Kindt (2015) demostraron que cuando el PROP se administró después de la presentación de un estímulo amenazante redujo los síntomas fóbicos. Es importante destacar, en esta primer línea de trabajos los siguientes puntos: propanolol afectaría el contenido emocional de los recuerdos, su eficacia es mayor cuando se administra antes de la reactivación y en memorias complejas de pacientes con TEPT los resultados no han sido constatados en todos los trabajos (Kroes y col., 2016). Otra línea interesante en memorias asociativas surge de aquellos trabajos en los cuales se plantea que un ensayo de extinción dentro de la ventana de reconsolidación deterioraría la memoria de manera permanente, dejando atrás los problemas típicos que presenta la extinción por si misma: recuperación espontanea de la respuesta por el solo paso del tiempo, renovación por cambio de contexto o reinstalación por presentación de estímulos aversivos (Schiller y col., 2010; Monfils y col., 2009). Si bien esta línea presenta resultados contradictorios (Kredlow, Unger y Otto, 2016) un trabajo de nuestro laboratorio

determino que el fenómeno de reconsolidación-extinción solo puede manifestarse si el recuerdo es debidamente desestabilizado y no solamente reactivado previo al ensayo de extinción (Piñeyro y col., 2014).

Las *memorias declarativas* (aquellas que los sujetos pueden recordar de manera consciente hechos y eventos) también son vulnerables a ser modificadas por la presentación post reactivación de nueva información. Un primer estudio que abordó el proceso de reconsolidación logró demostrar que el aprendizaje de una nueva lista (lista 2) de objetos después de la reactivación de una lista previamente aprendida (lista 1), tuvo como efecto que elementos del segundo aprendizaje se infiltren en la memoria de la primera lista (Hupbach y col., 2007). Este efecto no fue demostrado por una pérdida en la cantidad de objetos recordados en comparación con los grupos controles (aquellos en los que la lista 1 no fue reactivada) más bien ítems de la lista 2 fueron agregados a la lista original, evidenciando un claro efecto de actualización de la memoria mediado por el proceso de reconsolidación. Otro hallazgo importante de este grupo fue determinar el rol crítico que juega el contexto en la desestabilización de los recuerdos, ya que la manipulación de diferentes componentes presentes en el día de la reactivación (evaluador, canasta en que fueron presentados los objetos y contexto) evidenciaron el fenómeno de actualización solo si los sujetos fueron nuevamente expuestos al contexto espacial de aprendizaje original (Hupbach y col., 2008). No solo ha sido demostrado el fenómeno de reconsolidación para listas de objetos sino también para sílabas sin sentido (Forcato y col., 2007; 2009; 2010; 2011; 2013) listas de imágenes (Wichert y col., 2011; 2013) listas de adjetivos (Strange, 2010) e incluso detalles de fragmentos de películas (Chan y Lapaglia, 2013) pueden ser modificadas mediante la interferencia de dicho proceso. Más allá de integrar nueva información, la intervención

conductual también puede afectar la reconsolidación compitiendo con los mismos recursos neuronales implicados en la reconsolidación de la memoria reactivada. Un interesante estudio (James y col., 2015) encontró que jugar el juego de computadora “Tetris” después de la reactivación de la memoria de una película traumática redujo los recuerdos intrusivos de la misma. Dado que Tetris es una tarea viso espacial, jugar al mismo posiblemente compita con los recursos neuronales relacionados con reconsolidación de la memoria de la película y, por lo tanto, interfiere con el restablecimiento de la misma.

Finalmente, es importante resaltar que la naturaleza bidireccional de la actualización mediada por la reconsolidación es especialmente relevante para los trastornos psiquiátricos relacionados con las emociones, ya que permitiría la modificación de los recuerdos emocionales en diferentes direcciones y sin la utilización de psicofármacos, sin embargo la mayor cantidad de estos trabajos están realizados en animales no humanos. Por una parte, ha sido demostrado que experiencias aversivas pueden interferir recuerdos positivos (Zhao y col., 2009; Whang y col., 2008; Olshavsky y col., 2013), así mismo experiencias positivas pueden deteriorar recuerdos negativos (Ferrer y col., 2016; Haubrich y col., 2015). Finalmente, un trabajo reciente que utilizó la técnica de ontogenética para reactivar recuerdos emocionales contrastantes ha demostrado un cambio bidireccional entre ambos tipos de trazo mnémico (Redondo y col., 2014). Por lo tanto, trabajos en memorias complejas que pongan a prueba estas hipótesis, que surgen del campo experimental y en memorias asociativas, son necesarios para pensar en nuevos tratamientos que no impliquen necesariamente la administración farmacológica.

1.4 A) RECONSOLIDACION DE MEMORIAS AUTOBIOGRAFICAS

Una de las principales características de las Memorias Autobiográficas (MA) es que no son almacenadas y recordadas como una transcripción exacta del evento sino que son flexibles y construidas en nuestra mente a medida que son recordadas de manera consciente. En general, los procesos de memoria episódica dependientes del hipocampo son los responsables de reconstruir de manera flexible los eventos autobiográficos. Además, una memoria para un solo evento puede tener múltiples formas de expresión, cada una de cuales está vinculado a una representación neural distinta., un accidente automovilístico, por ejemplo, produce múltiples formas de expresión de memoria. La víctima de un evento traumático probablemente recordará conscientemente detalles episódicos (cómo, dónde y cómo ocurrió el evento), además, la exposición a una señal asociada puede provocar respuestas defensivas aprendidas (congelación momentánea, excitación fisiológica o evitación). Finalmente, los recordatorios del accidente pueden evocar sentimientos subjetivos negativos. Aunque estas diferentes formas de memoria para el mismo evento pueden interactuar, cada uno implica un sistema neural distinto para el almacenamiento y la expresión (Phelps y Hofmann, 2019).

El recuerdo de una memoria autobiográfica ocurre cuando en el ambiente existe alguna señal estímulo que permite el acceso a esa experiencia pasada. La accesibilidad a la memoria se mide por la rapidez para generar una MA en respuesta a una señal. Una vez que se accede a la MA hay otros procesos que están implicados en la recuperación de detalles de esa memoria que ayudan a construir la representación de la misma en la mente (reactivación). Finalmente después que el evento pasado se recolecta, debe ser reconsolidado. En resumen, existen 3 etapas en el recuerdo de una MA: a) el acceso a la memoria b) la reactivación del evento o recolección y c) la reconsolidación de la misma en una representación de la memoria (Sheldon y col., 2018).

En la actualidad existen 4 trabajos fundamentales que abordan la posibilidad de modificar recuerdos episódicos autobiográficos, en una población sana a partir de la interferencia del proceso de reconsolidación. Los primeros dos estudios (Schwabe y Wolf., 2009; 2010) utilizaron el AMT (Autobiographical Memory Test) como método para reactivar los recuerdos de los participantes y una historia (Schwabe y Wolf, 2009) o un evento estresante (Schwabe y Wolf, 2010) como interferentes. Ambos artículos lograron revelar una disminución en la cantidad de detalles de los recuerdos de un evento neutro (los sujetos relataron eventos que evocaron luego de la presentación de la palabra concentrado y ocupado). Sin embargo, en memorias positivas (interesante y feliz) o negativas (enojo y tristeza) (Schwabe y Wolf, 2009, 2010) no se observó ningún cambio. Los autores sugieren que debido a que las memorias de tipo emocional son más fuertes que las de situaciones hipotéticamente neutras, el interferente no fue lo suficientemente “potente” para interferir su reconsolidación. Una interpretación alternativa podría ser que al reactivar 6 memorias en la misma sesión es muy difícil interpretar sobre qué tipo de recuerdo actuó el interferente. Además, resulta difícil descartar un efecto de interacción entre los recuerdos al momento de su evocación y posterior reconsolidación. El tercer estudio (Kredlow y Otto, 2015), demostró un efecto sobre la emocionalidad o valencia (medida mediante una escala subjetiva) de recuerdos que relataron sujetos de la ciudad de Boston que estuvieron expuestos a un atentado (explosión de una bomba en la Marathon Boston). Como interferente, se utilizaron historias positivas, negativas o neutras creadas en el laboratorio. Solo la historia negativa interfirió el recuerdo del evento antes mencionado (Kredlow y Otto, 2015). En el último estudio (Sheldon y col., 2018), al igual que en los trabajos de Schwabe y Wolf, se reactivaron 6 recuerdos mediante el AMT y se evaluó como el estrés psicosocial agudo afectó las tres etapas del recuerdo de una MA: acceso, recolección y reconsolidación. Los participantes fueron expuestos antes de la

reactivación a un estresor psicosocial agudo o una tarea de control. Luego se les pidió recordar y describir MA positivas, negativas o neutras. Después de 3 o 4 días, los participantes regresaron para una segunda sesión en la que describieron estos recuerdos autobiográficos. Los resultados indican que los participantes estresados fueron más lentos para acceder a los recuerdos que los participantes control. Durante la sesión 2, los participantes estresados recuperaron significativamente más detalles, particularmente emocionales, de los eventos recordados que el control. Los resultados indican que el estrés perjudica la capacidad de acceso a MA consolidadas, no tuvo ningún efecto sobre el recuerdo de la memoria y afecto la reconsolidación de las experiencias recordadas. Finalmente, es necesario aclarar que estos trabajos carecen de controles temporales indispensables para afirmar que el fenómeno que reportan depende críticamente del proceso de reconsolidación de los recuerdos.

1.4.B) RELEVANCIA CLINICA DE LA RECONSOLIDACION DE RECUERDOS AUTOBIOGRAFICOS

A pesar de que desde el punto de vista evolutivo es altamente funcional la formación de una memoria de un evento biológicamente relevante, la persistencia de memorias emocionales traumáticas, puede ser nociva y maladaptativa. Los recuerdos autobiográficos desadaptativos, aquellos que imposibilitan a los sujetos adaptarse a su vida diaria, han sido señalados como el núcleo de algunos desordenes psiquiátricos como el Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) , las fobias, las adicciones y la depresión (Beckers y Kindt, 2017).

Como hemos planteado anteriormente durante el proceso de reconsolidación la memoria puede ser interferida, incorporar nueva información o incluso ser fortalecida. Si una

memoria se reactiva en un contexto en el que hay nueva información disponible que sea relevante para el significado o el propósito de esa memoria, el proceso de reconsolidación incorpora esa nueva información a la memoria original. La reconsolidación proporciona un mecanismo que puede facilitar la naturaleza dinámica de la memoria. Pero también, si el organismo no percibe cambios en el contexto de recuerdo, la memoria se reactiva y esto podría hacer más fácil su acceso y posterior fortalecimiento. La persistencia y recurrencia de recuerdos de experiencias traumáticas, es decir el recuerdo repetido e intrusivo acompañado de sentimientos negativos y de las respuestas defensivas que no se adaptan a cambios ambientales y a la circunstancia actual de recuerdo (ausencia de amenaza) estarían evidenciando una incapacidad para actualizar memorias por un proceso de labilización-reconsolidación disfuncional. Por lo tanto, es evidente la necesidad de abordar este tipo de problemática desde el estudio de la reconsolidación, cuya intervención podría ser considerada una estrategia terapéutica particularmente eficaz en el tratamiento de memorias intrusivas persistentes que caracterizan desordenes tales como el TEP, las fobias y la adicción a drogas (Beckers y Kindt, 2017; Phelps y Hofmann, 2019; Dunbar y Taylor, 2017 Brunet y col., 2018; Lane y col, 2014; Agren, 2014; Miller y Marshall, 2005; Lee y col., 2005; Hellemans y col., 2006). Particularmente, entender como memorias resistentes a la interferencia pueden entrar nuevamente en un estado plástico es el núcleo central de la presente tesis.

El tratar de aplicar los avances pre clínicos en el campo de la investigación de la reconsolidación a la práctica clínica resulta ventajoso debido a que los cambios dependientes de la reactivación-reconsolidación implican una interrupción / actualización robusta y duradera de la memoria. Sin embargo, uno de los grandes desafíos, como fue presentado anteriormente, es que una memoria para un solo evento puede tener múltiples formas de

expresión. Por esta razón, la intervención post reactivación de la memoria de un evento puede actuar sobre distintas representaciones de la memoria del mismo evento. Esta falta de especificidad puede tener ventajas y desventajas. Por ejemplo, podría ser beneficioso retener una memoria consciente precisa para los detalles de un evento, pero que se modifiquen los sentimientos negativos asociados o las respuestas defensivas. Por el contrario, podría ser problemático conservar las respuestas defensivas, acciones habituales y sentimientos negativos que están vinculados a un trauma que solo puede recordarse conscientemente de forma limitada (Phelps y Hofman, 2019). La mayoría de las investigaciones actuales se centran en cambiar dos tipos de forma de la memoria: la memoria episódica (mediada por el hipocampo); y las respuestas defensivas (mediadas por la amígdala). Por el contrario, la mayoría de las intervenciones clínicas se centran en reducir los hábitos de mala adaptación y los sentimientos negativos que están asociadas con psicopatologías (Phelps y Hofmann, 2019).

Bradley y col., (2001) han postulado que las emociones se encuentran organizadas en un sistema motivacional bifásico (aversivo/apetitivo) que puede actuar de manera complementaria o mutuamente excluyente. Es decir, esta organización actuaría como un núcleo a partir del cual se generan las emociones y sensaciones que percibimos. Esta capacidad dinámica de las emociones ha sido estudiada por Lane y colaboradores (2014) quienes propusieron un esquema integral para ser aplicado dentro del campo clínico. Los autores postulan que en el momento en que los recuerdos son reactivados y desestabilizados también se reactiva su componente emocional (con su respectiva valencia) y este sería el momento preciso en el que, a través del proceso de reconsolidación, la memoria puede ser modificada en su contenido emocional y por lo tanto ser resignificada. Lo más importante es

que los autores plantean el esquema integral como la base de los cambios producidos en diferentes terapias psicológicas (Cognitiva Comportamental, Gestalt, Psicoanálisis). Experimentalmente, estas hipótesis han sido demostradas en el campo de la reconsolidación, en ratas y ratones, en dos direcciones. Por una parte, ha sido demostrado que experiencias aversivas pueden interferir recuerdos positivos (Zhao y col., 2009; Whang y col., 2008; Olshavsky y col., 2013), así mismo experiencias positivas pueden deteriorar recuerdos negativos (Ferrer y col., 2016; Haubrich y col., 2015). Finalmente, un trabajo reciente que utilizó la técnica de optogenética para reactivar recuerdos emocionales contrastantes ha demostrado un cambio bidireccional entre ambos tipos de trazo mnémico (Redondo y col., 2014).

Si bien ha sido demostrado ampliamente que memorias tanto procedimentales (Walker y col., 2003) como declarativas (Forcato, 2007), pueden ser modificadas, dentro del campo de la reconsolidación, solo unos pocos trabajos han demostrado que los recuerdos autobiográficos de verdaderas experiencias personales pueden ser modificados, en población sana (Schwabe y Wolf, 2009; 2010; Kredlow y Otto 2015; Sheldon y col., 2018). Sin embargo, ninguno de los trabajos anteriores ha evaluado experimentalmente que el efecto de los interferentes utilizados solo ocurriese dentro de los límites temporales establecidos, fenómeno definido como ventana temporal de la re consolidación. En conclusión, podemos observar que si bien hay un creciente avance en el conocimiento acerca de la modificación de recuerdos en seres humanos, muchas son las preguntas en recuerdos más complejos. Aquellos eventos que corresponden a situaciones de la vida real y que son los que se manifiestan en la clínica requieren nuevos estudios para poder ser abordados.

La capacidad de modificar una memoria después del recuerdo depende de: a) que la memoria se desestabilice b) la eficacia del interferente farmacológico o no farmacológico. Así como ha sido demostrado que existe una dosis farmacológica efectiva para interferir el proceso post reactivación también es de esperar que exista determinada efectividad del interferente no farmacológico y c) depende de la fuerza de la memoria. Existen memorias tan fuertes que son difíciles de modificar y refractarias a cualquier interferente. Es probable que esta resistencia este mediada por un proceso de labilización disfuncional y requiera de un facilitador de dicho proceso para recuperar la maleabilidad inducida por la recuperación. La exitosa traslación de la rica literatura existente sobre reconsolidación en la aplicación clínica puede ser críticamente dependiente de nuestra habilidad para describir los procesos de desestabilización y re-estabilización de la memoria como objetivos de intervención; como así también poder determinar y delinear bajo qué condiciones entra en estado de labilidad un recuerdo autobiográfico y cuáles son los métodos menos invasivos para tratar de modificarlos, principalmente en su contenido emocional.

Particularmente, el núcleo central de la presente tesis fue intentar clarificar y entender cómo se desarrollan memorias resistentes a labilizarse después recuerdo para así poder facilitar el proceso que media la actualización y recuperar la maleabilidad y dinámica propia de la memoria. En consecuencia, la presente tesis está dividida en dos partes. En la primer parte (objetivo específico 1) nos dedicamos a continuar con nuestra línea de investigación en memorias contextuales. En un estudio previo hemos podido demostrar uno de los mecanismos mediante los cuales una memoria se fortalece, esto es, el estrés previo a un ensayo de condicionamiento, torna el trazo mnémico resistente a los efectos de un agente de probada eficacia amnésica para este tipo de memorias (MDZ). Por otra parte, observamos que este

fenómeno pudo ser revertido si se administraba un agonista glutamatérgico previo a la reactivación (DCS) (Bustos y col., 2010). En los experimentos 1, 2 y 3 del objetivo específico 1 de esta tesis hemos explorado otro de los mecanismos que llevan al fortalecimiento de la memoria, estableciendo que múltiples ensayos de reactivación que logran desestabilizar el recuerdo tornan al mismo resistente a los efectos de MDZ y al igual que en el estudio de Bustos y col., (2010) este efecto pudo ser revertido mediante DCS.

La segunda parte (objetivo específico 2) estuvo enfocada en trasladar algunos de nuestros resultados obtenidos en modelos animales a memorias autobiográficas negativas en personas. Puntualmente los experimentos 1, 2, 3, 4 y 5 del objetivo 2 guiados por los resultados obtenidos en el trabajo de Ferrer y col., (2016) demostramos que memorias autobiográficas negativas pueden ser actualizadas (modificadas) mediante la presentación de estimulación audiovisual positiva, provista dentro de la ventana de reconsolidación. Finalmente, el experimento 6 del objetivo 2, al igual que nuestro experimento 1 del objetivo 1, fue un intento de determinar si múltiples ensayos de reactivación que desestabilizan la memoria fortalecen la misma. Sin embargo., y contrario a nuestras hipótesis, en este modelo, múltiples reactivaciones producen una reducción progresiva en las variables analizadas como índice de memoria.

2) MATERIALES Y METODOS

2.1) OBJETIVO ESPECIFICO 1

Animales: Se utilizaron para la concreción del objetivo 1 de esta tesis ratas Wistar macho (peso: 250-300 gramos) mantenidos en cajas plexiglass (tamaño de las cajas: 30 x 45 x 18 centímetros). Se alojaron 3 ratas por caja con un ciclo luz-oscuridad de 12 h (luz-07:00 – 19:00) a temperatura fija (22-24 grados centígrados), y con libre acceso al agua y la comida. Los animales pertenecen a la colonia del Departamento de Farmacología, de la Facultad de Ciencias Químicas, de la Universidad Nacional de Córdoba. Los protocolos usados fueron aprobados por el Comité de Cuidado Animal, de la Facultad de Ciencias Químicas, de la Universidad Nacional de Córdoba y son consistentes con la Guía NIH para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio. El número de animales usados, así como su sufrimiento, fue mantenido al mínimo posible necesario para completar los objetivos de la presente tesis.

Drogas:

Midazolam (MDZ, Gobbi Novag SA, Buenos Aires): es un modulador alostérico positivo de los receptores GABA-A. Se utilizó una dosis 3 mg/kg, disuelto en una solución salina isotónica estéril (SAL), a una concentración de 3 mg/ml, inyectado vía intra-peritoneal (i.p). El volumen total a inyectar fue de 1 ml/kg en todos los casos. A los controles les fue administrada una solución equivalente de SAL. Estos valores fueron seleccionados en base a reportes previos que indican que MDZ, a esta dosis, produce interferencia en el proceso de reconsolidación en memorias de miedo contextual condicionado (Bustos y col., 2006; 2009; 2010).

D-cicloserina (DCS, Sigma, Poole, UK): es un modulador alostérico positivo del complejo receptor NMDA. Se utilizó una dosis 15 mg/kg, disuelto en una solución salina isotónica estéril (SAL), a una concentración de 15 mg/ml, inyectado vía intra-peritoneal (i.p). El volumen total a inyectar fue de 1 ml/kg en todos los casos. A los controles les fue administrada una solución equivalente de SAL. La dosis de DCS fue seleccionada por un estudio previo de nuestro laboratorio en el que se reportó que estos valores inducen la labilización de memorias contextuales de miedo (Bustos y col., 2010).

Nimodipina (NMD, Sigma, Poole, UK): es un antagonista de los canales de calcio voltaje-dependientes tipo-L. Se utilizó una dosis de 16 mg/kg, disuelto en una solución salina isotónica estéril (SAL) con un 8% de dimethylsulfoxide, a una concentración de 16 mg/ml, inyectado vía intra-peritoneal (i.p). El volumen total a inyectar fue de 1 ml/kg en todos los casos. A los controles les fue administrada una solución equivalente de SAL.

Dispositivo para el condicionamiento de miedo: El dispositivo de condicionamiento consiste en una caja de plexiglás con tres paredes grises, una de color negro y techo transparentes (20 x 23 x 20 cm). El piso de la caja consta en una grilla de acero inoxidable, con 10 barras de 1,5 mm de diámetro y separadas una de otra 1,5 cm. Dicha grilla está conectada a un generador de shock eléctrico (Ugo Basile Biological Research Apparatus, Italy). La iluminación del cuarto fue provista por una lámpara de 25 W ubicada en el techo, el ruido de fondo provino del ventilador del generador de shock. Entre cada animal, la caja se limpió con una solución de alcohol al 50%.

Protocolo Experimental:

En todos los experimentos, dos días antes de comenzar el protocolo experimental, los animales fueron trasladados a otra habitación y habituados a la manipulación (handling) durante 1 minuto cada día e inyectados con SAL. Cada experimento consistió en al menos 3 fases, (dependiendo del objetivo del experimento): Condicionamiento, 1 o 3 Re-exposiciones (sesión de reactivación) y Test.

Condicionamiento Contextual de Miedo (CCM): Se utilizó un paradigma pavloviano de miedo condicionado al contexto utilizado en trabajos anteriores de nuestro laboratorio (Bustos y col., 2006; 2009; 2010). Cada animal fue colocado en la caja de condicionamiento, y se permitió la libre exploración durante 3 minutos (habitación), a continuación, se administraron 3 shocks de 0,5 mA de 3 segundos de duración y a un intervalo de 30 segundos entre cada uno (estímulo incondicionado). Una vez finalizado el último shock, el animal permaneció 2 minutos adicionales. Luego de esto, el animal retornó a la caja de alojamiento.

Re-Exposición (sesión de reactivación): las ratas fueron re-expuestas al contexto, sin la presencia del shock eléctrico, durante 3 minutos 1 o 3 veces dependiendo del experimento.

Test: El Test se realizó siempre 24 horas después de la última re-exposición y consistió en poner al animal en la caja de condicionamiento durante 5 minutos.

En cada una de las etapas se midió la respuesta de congelamiento ("*freezing*"), el cual es ampliamente utilizado como un indicador de miedo y se define como la inmovilidad total del animal exceptuando los movimientos asociados a la respiración (Blanchard y Blanchard, 1969). El mismo fue expresado como porcentaje del tiempo total que el animal permaneció en el contexto.

Procedimientos experimentales:

Experimento 1: Influencia de sesiones repetidas de reactivación sobre el efecto interferente de MDZ (3 mg/Kg) administrado inmediatamente después de la última sesión de re-exposición de una memoria de miedo contextual.

Este experimento fue llevado a cabo en 5 días experimentales no consecutivos: Día 1 experimental (Condicionamiento), día 2 experimental (Re-Exposición 1, 48 h después del Condicionamiento), día 3 experimental (Re-Exposición 2, 48 h después de la Re-Exposición 1), día experimental 4 (Re-Exposición 3 o 1ra para el grupo 1R, 72 h después de la Re-Exposición 3) y día experimental 5 (Test, 8 días después del Condicionamiento).

En el presente experimento se utilizó un diseño factorial 2x2x2, siendo el pre-tratamiento (1R, 3R), el tratamiento (SAL, MDZ), y las sesiones (Re-Exposición, Test) sus factores.

El día 1 experimental, todos los animales fueron condicionados al contexto utilizando el esquema descrito en Materiales y Métodos (ver apartado correspondiente). Los animales fueron primeramente divididos en 2 grupos experimentales en función de la cantidad sesiones de Re-Exposición (reactivaciones): Grupo 1R (1 Reactivación) y Grupo 3R (3 Reactivaciones).

En los días 2 y 3 Experimentales el Grupo 3R recibió 2 sesiones de Re-Exposición (cada una de 3 min) separadas entre sí por un intervalo de 48 h y las ratas del Grupo 1R permanecieron en sus cajas de alojamiento.

En el día 4 experimental, ambos grupos recibieron una Re-Exposición (reactivación de 3 min.). Inmediatamente después ambos grupos recibieron una inyección intraperitoneal (i.p.)

de SAL o MDZ, quedando así conformados 4 grupos experimentales (**1R-SAL; 1R-MDZ; 3R-SAL; 3R-MDZ**).

En el día 5 experimental, todos los grupos fueron sometidos a un Test, 24 h después, en el contexto condicionado, donde se evaluó la respuesta de congelamiento como índice de la memoria de miedo.

Experimento 2A: Influencia de reactivaciones repetidas breves (90 s), que no logran desestabilizar la memoria, sobre el efecto interferente de MDZ en la reconsolidación de una memoria de miedo contextual.

Este experimento fue llevado a cabo en 5 días experimentales no consecutivos: Día 1 experimental (Condicionamiento), día 2 experimental (Re-Exposición Corta 1, 48 h después del Condicionamiento), día 3 experimental (Re-Exposición Corta 2, 48 h después de la Re-Exposición 1), día experimental 4 (Re-Exposición 3, 72 h después de la Re-Exposición 2) y día experimental 5 (Test, 8 días después del Condicionamiento).

En el presente experimento se utilizó un diseño factorial 2x2x2, siendo el pretratamiento (RC, 1R), el tratamiento (SAL, MDZ), y las sesiones (Re-Exposición, Test) sus factores.

El día 1 experimental, todos los animales fueron condicionados al contexto utilizando el esquema descrito en Materiales y Métodos (ver apartado correspondiente). Los animales fueron primeramente divididos en 2 grupos experimentales: Grupo RC (Reactivación Corta) (90 s) y Grupo 1R (1 Reactivación).

En los días 2 y 3 experimentales los animales del Grupo RC fueron sometidos cada día a una sesión de Re-Exposición Corta (cada una 90 s) separadas entre sí por un intervalo de 48 h y las ratas del Grupo 1R permanecieron en sus cajas de alojamiento.

En el día 4 experimental, ambos grupos recibieron una sesión de Re-Exposición (reactivación de 3 min). Inmediatamente después, ambos grupos recibieron una inyección intraperitoneal (i.p.) de SAL o MDZ, quedando así conformados 4 grupos experimentales **(RC-SAL; RC-MDZ; 1R-SAL y 1R-MDZ)**.

En el día 5 experimental, todos los grupos fueron sometidos a un Test 24 h después, en el contexto condicionado, donde se evaluó la respuesta de congelamiento como índice de la memoria de miedo.

Experimento 2B: Influencia del bloqueo de la fase de desestabilización mediante Nimodipina (NMD) durante las sucesivas reactivaciones sobre efecto interferente de MDZ en la reconsolidación de una memoria de miedo contextual.

Este experimento fue llevado a cabo en 5 días experimentales no consecutivos: Día 1 experimental (Condicionamiento), día 2 experimental (Re-Exposición 1, 48 h después del Condicionamiento), día 3 experimental (Re-Exposición 2, 48 h después de la Re-Exposición 1), día experimental 4 (Re-Exposición 3, 72 h después de la Re-Exposición 3) y día experimental 5 (Test, 8 días después del Condicionamiento).

Un diseño factorial 4x2x2 quedó conformado, siendo el tratamiento pre re-exposición (NMD, SAL), la sesión (Re-Exposición 1, 2 y 3, Test), y el tratamiento post re-exposición (SAL, MDZ) sus factores.

En el día 1 experimental, todas las ratas fueron condicionadas (Ver Materiales y Métodos). Con el fin de responder al objetivo planteado se formaron 4 grupos experimentales, **SAL-SAL, SAL-MDZ, NMD-SAL y NMD-MDZ.**

En los días experimentales 2 y 3, 30 minutos antes de la sesión de reactivación (3 min), los animales reciben el tratamiento pre re-exposición: los grupos SAL-SAL y SAL-MDZ, fueron inyectados con solución salina mientras que a los grupos NMD-SAL y NMD-MDZ se les administró NMD.

En el día 4 Experimental, los grupos fueron re-expuestos al contexto durante 3 minutos, e inmediatamente fueron administrados con solución salina (SAL-SAL, NMD-SAL) o MDZ (SAL-MDZ, NMD-MDZ).

Un día después, en el día 5 experimental, todos los grupos fueron testeados en el contexto.

Experimento 3: Efecto de DCS sobre la fase de desestabilización de una memoria de miedo contextual resistente al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación.

Este experimento fue llevado a cabo en 5 días experimentales no consecutivos: Día 1 experimental (Condicionamiento), día 2 experimental (Re-Exposición 1, 48 h después del Condicionamiento), día 3 experimental (Re-Exposición 2, 48 h después de la Re-Exposición 1), día experimental 4 (Re-Exposición 3 o 1ra para el grupo 1R, 72 h después de la Re-Exposición 3) y día experimental 5 (Test, 8 días después del Condicionamiento).

Un diseño factorial 2x2x2x2 quedo conformado, siendo el pre tratamiento (1R, 3R), la droga pre re-exposición (SAL, DCS), la droga post re-exposición (SAL, MDZ) y la sesión (Re-Exposición, Test) sus factores.

El día 1 experimental, todos los animales fueron condicionados al contexto utilizando el esquema descrito en Materiales y Métodos (ver apartado correspondiente). Los animales fueron primeramente divididos en 2 grupos experimentales en función de la cantidad sesiones de Re-Exposición: Grupo 1R (1 Reactivación) y Grupo 3R (3 Reactivaciones).

En los días 2 y 3 experimentales el Grupo 3R recibió 2 sesiones de Re-Exposición (cada una de 3 min) separadas entre sí por un intervalo de 48 h y las ratas del Grupo 1R permanecieron en sus cajas de alojamiento.

En el día 4 Experimental, 30 min antes de la sesión de Re-Exposición los animales de ambos grupos (1R y 3R) recibieron DCS o SAL. Inmediatamente después de la sesión de Re-Exposición, fueron administrados con SAL (**1R-SAL-SAL, 1R-DCS-SAL, 3R-SAL-SAL, 3R-DCS-SAL**) o MDZ (**1R-SAL-MDZ, 1R-DCS-MDZ, 3R-SAL-MDZ, 3R-DCS-MDZ**) quedando así de esta manera ocho grupos experimentales conformados.

En el día 5 experimental, todos los grupos fueron sometidos a un Test, 24 h, después, en el contexto condicionado, donde se evaluó la respuesta de congelamiento como índice de la memoria de miedo.

Análisis Estadístico:

Experimento 1: Se realizó un ANOVA mixto sobre la variable congelamiento (freezing), siendo el pre-tratamiento (1R, 3R), el tratamiento (SAL, MDZ) y la sesión (Re-Exposición, Test) los factores.

Experimento 2 A: Se realizó un ANOVA mixto sobre la variable congelamiento (freezing), siendo el pre-tratamiento (RC, 1R) el tratamiento (SAL, MDZ) y la sesión (Re-Exposición, Test) los factores.

Experimento 2 B: Se realizó un ANOVA mixto sobre la variable congelamiento (freezing), siendo el tratamiento pre re-exposición (SAL, NMD), la sesión (Re-Exposición 1, 2, 3, Test) y el tratamiento post-exposición (SAL, MDZ) los factores.

Experimento 3: Se realizó un ANOVA mixto sobre el congelamiento (freezing), siendo el pre tratamiento (1R, 3R), la droga pre re-exposición (SAL, DCS), la droga post re-exposición (SAL, MDZ) y la sesión (Re-Exposición, Test) sus factores.

Todos los experimentos: Se utilizó la prueba Bonferroni como post-hoc. El nivel de significación estadística se propone en $\alpha = 0,05$. Los análisis se realizaron en el software STATISTICA.

2.2) OBJETIVO ESPECIFICO 2

Participantes: 273 estudiantes voluntarios, entre 18 y 35 años de edad, participaron de este estudio. Se les pidió a los participantes que se abstengan de tomar café, comer o hacer ejercicio físico intenso al menos por dos horas antes de realizar el estudio. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a cada uno de los diferentes grupos. También se les preguntó si estaban tomando algún medicamento y/o estaban bajo tratamiento psiquiátrico y

los mismos fueron excluidos de la muestra. El estudio fue llevado a cabo de acuerdo a la Guía de Investigaciones en Seres Humanos (RES. 1418/2011) y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Clínicas. Todos los participantes completaron un consentimiento informado antes de cada uno de los experimentos.

Sala experimental: Los participantes fueron evaluados en una sala que por su ubicación y diseño no estaba expuesta a ruidos molestos de ningún tipo. Consistió en una habitación de 3 x 3 mts, de paredes blancas. La misma estaba equipada con dos mesas con sus respectivas sillas, una para el evaluador y otra para el participante, en la mesa del evaluador había también una computadora.

Evaluación del estado anímico de los participantes:

POMS (Profiles of Mood States): En los experimentos 1, 3, 4 y 5 del objetivo específico 2 utilizamos la versión traducida al español del POMS (Andrade, Arce & Seaone, 2002). Antes de ingresar a la sala experimental, los participantes completaron el cuestionario. El mismo está compuesto por 48 ítems que miden en seis factores el estado anímico: enojo, depresión, tensión, fatiga, vigor y amistad. Cada ítem fue evaluado siguiendo una escala tipo likert que va de 0 (nada) a 4 (muchísimo). Finalmente, se les pidió a los participantes que respondan en función de la última semana incluyendo el día de evaluación. Consistencia interna del test: $\alpha = .90$ (Andrade, Arce & Seaone, 2002).

SAM (Self-Assessment Manikin): Solo en el experimento 2 (objetivo específico 2) se utilizaron las dimensiones de valencia y alerta (intensidad) de la escala SAM (Bradley & Lang, 1994). Se les dijo a los participantes que puntúen la escala dentro de un rango que va de 1 a 9, para la escala de valencia el número 1 representa el polo negativo, mientras que el 9 el

positivo. El polo positivo es representado por una figura feliz y el negativo por una figura triste. En el caso de la escala de alerta, el rango fue el mismo que para la valencia, donde el número 1 representa el estado de calma o relajación, y el número 9 representa el estado excitado o activo. El polo de calma, fue representado por una figura relajada, mientras el polo activo fue representado por una figura excitada con ojos bien abiertos.

Tests y Escalas utilizadas solo en experimento 6:

MMSE (Minimal State Examination): Es una prueba de screening rápida, generalmente utilizada para la detección de deterioro cognitivo. El MMSE se compone de un conjunto de tareas sencillas que evalúan diferentes dominios cognitivos, a saber: orientación (tiempo y lugar), memoria de corto y largo plazo, atención, lenguaje (comprensión verbal y escrita, expresión verbal –repetición y articulación- y expresión escrita), praxias (por comando escrito y verbal) y habilidad visuo-constructiva. Se administró el MMSE (Folstein y col., 1975) en la versión rioplatense (Garau y col., 1989) utilizando las instrucciones publicadas por el Grupo de Trabajo de Neuropsicología Clínica de la Sociedad Neurológica Argentina (Allegri y col., 1999). Los puntajes van de 0 a 30 y fueron excluidos los participantes que tuvieron puntuaciones menores a 27 puntos tal como sugieren las instrucciones citadas previamente.

Ficha de Antecedentes: La misma fue elaborada en el Laboratorio de Psicología Experimental con el objetivo de obtener información acerca de patologías que puedan presentar los sujetos. Se presentó una lista de patologías y se les preguntó a los participantes si fueron diagnosticados con las mismas.

PANAS (Positive and Negative Affect Schedule): Esta escala mide emocionalidad positiva y negativa. La emocionalidad positiva relacionada a estados de energía,

concentración y compromiso y la emocionalidad negativa está relacionada a estados de tristeza y enojo. Este instrumento consta de 20 palabras que describen sentimientos y emociones, donde el evaluado debe indicar utilizando una escala de 5 posiciones, que van desde “Siempre o casi siempre” a “Nada o casi nada”, en qué medida experimenta cada una de las emociones (“Activo”, “Fuerte”, “Inspirado”, por ejemplo). En el presente estudio se utilizó la Validación Argentina (Medrano y col., 2013). Los estudios psicométricos realizados (Watson, Clark y Tellegen, 1988) señalan que la escala presenta una estructura factorial de dos dimensiones y una elevada consistencia interna en ambas escalas (valores α (Alfa) = entre .85 y .89).

STAI (State-Trait Anxiety Inventory): La adaptación Argentina de la Escala (Leibovich de Figueroa, 1991) consta de 40 ítems con formato de afirmaciones que evalúan el nivel de ansiedad que sufre el sujeto como estado y como rasgo. Cada ítem se evalúa con una escala tipo Likert, desde 1 (Casi nunca) hasta 4 (Casi siempre). En la adaptación Argentina el coeficiente Alfa utilizado como medida de consistencia interna fue igual a .90. En el presente estudio se utilizó solo la escala correspondiente a rasgo y se excluyeron los participantes que estuvieron dos desviaciones estándar por encima de la media de los puntajes del STAI.

BDI-II (Beck Depression Inventory): Es un inventario compuesto por 21 ítems que evalúan depresión en las últimas dos semanas. Se contesta en base de cuatro opciones de respuesta que van de 0 a 3, de menos a mayor severidad, siendo la puntuación máxima igual a 63. Las puntuaciones más elevadas indican depresión severa según los criterios del DSM-IV. Se excluyeron los sujetos que superaron los 29 puntos, ya que sería indicador de depresión severa. El coeficiente alfa del BDI II para pacientes fue de 0.92 y para estudiantes

.93. En el presente estudio se utilizó la Adaptación Argentina de donde obtuvimos el punto de corte como también los índices de consistencia interna (Brenlla y Rodriguez, 2006).

Escalas Post-Recuerdo: El segundo cambio importante fue que luego de cada reactivación de los recuerdos se les pidió que puntúen escalas VAS (Visual Analog Scale) que van de 0 a 100 en relación al evento recordado. Las variables evaluadas fueron las siguientes: valencia negativa: valencia positiva, intensidad, grado de revivencia y ansiedad que sintieron mientras escribían sus recuerdos (Carhart-Harris, 2014 (versión modificada)).

Método de Reactivación de la Memoria Autobiográfica:

Reactivación de la Memoria Autobiográfica: Con el objetivo de inducir el recuerdo de una memoria autobiográfica se utilizó una versión modificada del AMT (Autobiographical Memory Test) (Williams & Broadbent, 1986), que en adelante llamaremos *Test de Memoria Autobiográfica* (TMA). Se les pidió a los participantes que recuerden y posteriormente escriban un evento específico relacionado con un adjetivo que se les presentara al finalizar la consigna. Se les indicó que el recuerdo debía ser de un evento que haya experimentado personalmente durante los últimos 5 años (exceptuando la última semana), con la mayor precisión y cantidad de detalles posibles. Se les pidió además, que escriban cuando y donde sucedió el mismo y se les aclaró que disponían de 4 minutos para escribirlo. Inmediatamente después, se les presento de manera escrita el adjetivo que funcionó como palabra clave (por ejemplo: “ENOJADO”) y los participantes escribieron sus recuerdos. Finalmente, cuando pasaron los 4 minutos que tenían para escribir, se les solicito que indiquen la fecha estimada de lo ocurrido y que asigne un título al mismo.

Test: El Test se llevó a cabo 7 días después de la reactivación de la memoria, en la misma sala experimental. Durante el Test se les presentó a los participantes el título del evento que describieron la semana anterior y se les solicitó que recuerden y escriban con la mayor cantidad de detalles posibles. Se les concedió nuevamente un periodo de 4 minutos para escribir la memoria recordada.

Re-Test: Idéntico al Test salvo que se llevó a cabo 30 días después de la reactivación de la memoria.

Método de Evaluación de la Memoria Autobiográfica:

Generalmente, aquellos trabajos que evalúan recuerdos autobiográficos suelen tener en cuenta los siguiente detalles: *entidades presentes* (referencias a objetos, animales o personas) detalles sobre *tiempo* (descripciones sobre cuando ocurrió el hecho: fechas, momentos del día, estaciones), *lugar* (descripciones sobre donde ocurrió el hecho: países, ciudades o referencias más específicas tales como “dentro de tal lugar”, “en la calle tal”; etc.); *pensamientos/emociones/acciones* (conforman gran parte del recuerdo autobiográfico, se las suele cuantificar en una sola categoría y refieren a aseveraciones que describen los sujetos sobre los hechos, las acciones específicas que realizan tanto ellos como los demás involucrados en el relato y las reacciones emocionales de los mismos) y *descripciones sensoriales* (por ejemplo, la pared era verde o la silla era roja) (Hassabis y col, 2007; Kredlow y Otto, 2015; Schwabe y Wolf, 2009, 2010; Squire y col, 2010). Los resultados del experimento 1 del objetivo específico 2 nos permitieron, además, clasificar por primera vez los pensamientos/emociones/acciones en positivos, negativos y neutros. Es por ello que tomando

como modelo el método utilizado por Hassabis, Kumaran, Vann y Maguire (2007) se decidió clasificar los detalles de los recuerdos de la siguiente manera:

Entidades Presentes (EP): Objetos, animales o personas.

Relaciones Espaciales (RE): Descripciones sobre donde ocurrió el hecho: países, ciudades o referencias más específicas tales como “dentro de tal lugar”, “en la calle tal”; etc.

Relaciones Temporales (RT): Descripciones sobre cuando ocurrió el hecho: fechas, momentos del día, estaciones del año.

Descripciones Sensoriales (DS): Descripciones cualitativas, por ejemplo, la pared era verde o la silla era roja.

Pensamientos/Emociones/Acciones (PEAs): Conforman gran parte del recuerdo autobiográfico, se los suele cuantificar en una sola categoría y refieren a aseveraciones que describen los sujetos sobre los hechos, las acciones específicas que realizan tanto ellos como los demás involucrados en el relato y las reacciones emocionales de los mismos. A su vez los PEAs fueron categorizados según su valencia emocional en:

PEAs Negativos: Valencia emocional negativa.

PEAs Positivos: Valencia emocional positiva.

PEAs Neutros: Sin valencia emocional.

PEAs Totales: Está conformado por la sumatoria de todos los PEAs.

Detalles Totales: Está conformado por la sumatoria de todos los detalles presentes en el recuerdo.

Un punto fue dado a cada detalle analizado y se contabilizó las veces que este apareciera incluso si apareció varias veces. Así, por ejemplo, una descripción tal como "...ese lunes vi morir a mi primo en su cama" dio lugar al conteo de: 1 referencia temporal (ese lunes); 1 entidades presentes (primo); 1 referencia espacial ("cama"); 1 PEA – (vi morir). El resto de las categorías de análisis no son aplicables al no estar presentes en este fragmento. El total de detalles de esta descripción es $1+1+1+1=4$, siendo solo 1 de naturaleza emocional (el PEA-).

La confiabilidad entre los evaluadores fue establecida seleccionando 40 casos al azar del experimento 1, sexo y tipo de recuerdo (enojado, triste, ocupado y alegre) fueron contrabalanceados. El acuerdo entre los evaluadores fue bastante alto (interrater reliability $\text{ricc} = 0.98$). En los casos que hubo desacuerdo con respecto a determinado ítem, se discutió hasta alcanzar un acuerdo. Las discrepancias fueron atendidas hasta que un acuerdo fue alcanzado.

Inducción emocional positiva y no emocional (neutra): Con el objetivo de inducir un estado emocional positivo y o un estado neutral hemos creado dos presentaciones audiovisuales. Para tal fin 80 imágenes del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (Lang y col, 2008; IAPS: International Affective Picture System) fueron seleccionadas teniendo en cuenta la segunda adaptación española (Vila y col, 2001). Este sistema consta de un gran set de imágenes que fueron cualificadas de acuerdo a su valencia y su intensidad mediante la escala SAM (Vila y col., 2001). Por otra parte, dos fragmentos (uno que induce estados emocionales positivos y otro neutro) fueron seleccionados para realizar las presentaciones audiovisuales (Mitterschiffthaler y col., 2007).

Para la realización de la **inducción emocional positiva** (presentación audiovisual) se realizó la selección de 40 imágenes positivas del IAPS (1340, 1721, 1731, 2055.2, 2057, 2058, 2071, 2165, 2208, 2209, 2216, 2222, 2224, 2311, 2331, 2341, 2346, 2352, 2387, 2395, 2655, 4622, 4623, 4626, 4656, 4669, 4670, 4672, 4676, 4687, 5779, 5811, 5831, 7220, 7289, 7325, 8185, 8461, 8496, 8497) fueron presentadas durante 10 segundos cada una en forma simultánea con la música del Danubio Azul de fondo, que también ha sido asociada previamente a una valencia positiva (Mitterschiffthaler y col., 2007). Las imágenes fueron seleccionadas por presentar valores cercanos a los 7 puntos en promedio en la escala de valencia perteneciente al SAM (Vila y col, 2001). Por otra parte, con el propósito de controlar los efectos de la inundación emocional positiva sobre la evocación de la memoria, los participantes que intervinieron en el grupo control (**inducción neutra**) recibieron imágenes neutras del IAPS simultáneamente con la audición de Claro de Luna de Beethoven de fondo, música clásica asociada a una valencia neutra y de conocimiento popular (Mitterschiffthaler y col., 2007). Se presentaron 40 imágenes (2214, 2215, 2372, 2393, 2394, 2499, 2514, 2516, 2579, 2745, 2749, 2780, 2850, 2880, 2890, 5130, 5395, 5994, 7004, 7020, 7031, 7037, 7038, 7041, 7095, 7096, 7160, 7161, 7175, 7180, 7182, 7183, 7185, 7187, 7237, 7491, 7503, 7504, 7950, 9700) de 10 segundos cada una. Las mismas fueron seleccionadas por presentar valores de 4 y 5 en promedio en la dimensión valencia del SAM (Vila y col, 2001). Cada una de las dos presentaciones audiovisuales tuvo una duración de 6 minutos y 18 segundos.

Procedimientos experimentales:

Experimento 1: Validación y modificación de un método que permite analizar tanto detalles no emocionales como emocionales.

El experimento fue realizado en un solo día. Se utilizó un diseño factorial 2x4, siendo los factores el sexo (mujeres y hombres) y el adjetivo que sirvió como palabra clave (enojado, triste, alegre y ocupado).

Los sujetos completaron un consentimiento informado y luego se utilizó el POMS para evaluar su estado anímico. Finalmente, completaron el Test de Memoria Autobiográfica (Ver Materiales y Métodos) con el objetivo de reactivar el recuerdo. Los participantes, reactivaron 1 de los cuatro tipos de recuerdos: de enojo, tristeza, de situaciones donde estaban ocupados (neutros) o alegres (Los adjetivos utilizados para reactivar estos recuerdos fueron: ENOJADO, TRISTE, OCUPADO, ALEGRE). Las variables dependientes analizadas en este experimento fueron: PEAs Negativos, PEAs Positivos, PEAs Neutros y una categoría llamada Otros Detalles (DS, EP, RE, RT). El experimento terminó en el día 1. N=10 hombres y 10 mujeres para todos los grupos. N total = 80.

Experimento 2: Validación del inductor emocional positivo y del inductor no emocional (neutro).

Este experimento fue realizado en un solo día. Se utilizó un diseño factorial 2x2, siendo los factores el sexo (Mujeres y Hombres) y el tipo de inducción (Inducción Neutra e Inducción Emocional Positiva).

En primer lugar, los participantes completaron un consentimiento informado. Luego fueron expuestos al *Inductor Neutro* (sesión 1) y posteriormente completaron la escala SAM. Dos minutos después, se presentó el Inductor Emocional Positivo (sesión 2) y nuevamente fue presentada la escala SAM. Las variables dependientes fueron la escala de valencia y activación que componen el SAM. N= 11 hombres y 10 mujeres.

Experimento 3: Efecto post-reactivación de un inductor emocional positivo (presentación audiovisual) sobre una memoria autobiográfica negativa.

Este experimento fue llevado a cabo en 3 días no consecutivos: Día 1 Experimental (Sesión de Reactivación), día 2 experimental (Test-7 días después de la Sesión de Reactivación) y día 3 experimental (Re-Test- 30 días luego de la Sesión de Reactivación). Dado que en el experimento 1 demostramos que las mujeres recuerdan mayor cantidad de detalles que hombres los análisis se realizaron separando los sexos en todos los experimentos subsiguientes en que los recuerdos fueron reactivados. Se utilizó un diseño factorial 2x3 siendo el tipo de inducción (Inducción Emocional Positiva e Inducción Neutra) y las sesiones (Reactivación, Test, Re-Test) los factores, tanto para hombres como para mujeres.

En el día 1 experimental (Sesión de Reactivación), los sujetos completaron un consentimiento informado y luego el cuestionario POMS. Los recuerdos de los participantes fueron reactivados por medio del Test de Memoria Autobiográfica (Ver Materiales y Métodos) utilizando el adjetivo “ENOJADO” como clave. Díez minutos después, la mitad de los sujetos recibió la Inducción Emocional Positiva y la otra mitad el Inductor Neutro.

El día 2 experimental (Test), 7 días después de la reactivación, los participantes completaron el cuestionario POMS y luego los recuerdos fueron reactivados nuevamente mediante la presentación del título del mismo. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir.

En el día 3 experimental (Re-Test), 30 días después de la Reactivación, los participantes completaron el cuestionario POMS y luego los recuerdos fueron reactivados

nuevamente mediante la presentación del título del mismo. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir.

Las variables dependientes analizadas fueron: Detalles Totales, PEAs Totales, PEAs Negativos y Otros Detalles (DS, EP, RE, RT, PEAs Neutros, PEAs Positivos). N= Hombres Inducción Positiva (n=12), Hombres Inducción Neutra (n=10), Mujeres Inducción Positiva (n=12), Mujeres Inducción neutra (n=11).

Experimento 4: Efecto post-reactivación de un Inductor Emocional Positivo (presentación audiovisual) sobre una memoria autobiográfica negativa, dentro y fuera de la ventana de reconsolidación.

El objetivo de este experimento fue determinar si el efecto post reactivación del Inductor Emocional Positivo, observado solo en mujeres, era mediado por el proceso de reconsolidación. Este experimento fue llevado a cabo en dos días no consecutivos: Día 1 experimental (Sesión de Reactivación), día 2 experimental (Test- 7 días después de la Sesión de Reactivación). Se utilizó un diseño factorial 2x4, siendo las sesiones (reactivación y test) y el grupo (R/6HS, NR/I, R/10MIN, R/NI) los factores.

En el día 1 experimental (Sesión de Reactivación), las participantes completaron el consentimiento informado y luego el cuestionario POMS. En los grupos en los que se reactivó el recuerdo se utilizó el Test de Memoria Autobiográfica. Se formaron diferentes grupos en función de la presentación del inductor audiovisual positivo: Reactivación/No Inducción (**R/NI**) en cual el inductor no fue presentado luego de la reactivación, No Reactivación/Inducción (**NR/I**) en el cual el inductor fue presentado pero la memoria no fue reactivada previamente , Reactivación/10min (**R/10MIN**) en este grupo el interferente fue presentado 10 minutos luego

de la reactivación, Reactivación/6hs (**R/6HS**) en este grupo la interferencia positiva fue presentada 6 horas después de la reactivación.

En el día 2 experimental (Test), 7 días después de la reactivación, los participantes completaron el cuestionario POMS y luego los recuerdos fueron reactivados nuevamente mediante la presentación del título del mismo. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir.

Las variables dependientes analizadas fueron: Detalles Totales, PEAs Totales, PEAs Negativos y Otros Detalles (DS, EP, RE, RT, PEAs Neutros, PEAs Positivos). N= R/NI (n=12), NR/I (n=13), R/10MIN (n=11), R/6HS (N=13).

Experimento 5: Influencia de un interferente positivo audiovisual, presentado después del recuerdo, sobre el contenido de una memoria autobiográfica emocional negativa de una experiencia de tristeza.

Este experimento es idéntico al experimento 3 con la salvedad de que el recuerdo se reactiva es mediante el adjetivo “TRISTE”.

N= Hombres Inducción Positiva (n=13), Hombres Inducción Neutra (n=11), Mujeres Inducción Positiva (n=12), Mujeres Inducción Neutra (n=11).

Experimento 6: Influencia de un protocolo de reactivaciones sucesivas sobre el efecto del interferente positivo post-reactivación.

Este experimento fue llevado a cabo en 4 días experimentales no consecutivos: Día 1 experimental (Reactivación 1), día 2 experimental (Reactivación 2, 48 h después de la Reactivación 1), día 3 experimental (Reactivación 3, 96 h después de la Reactivación 1) y día

experimental 4 (Test, 7 días después de la Reactivación 1). Se utilizó un diseño factorial 3x2 donde compararemos los tres grupos establecidos (Grupo Control, Grupo 1R y Grupo 3R) en las sesiones que pueden ser comparados, (Reactivación 1 y Test).

En el día 1 experimental, los sujetos completaron el consentimiento informado y una batería de pruebas que sirvieron para normalizar la muestra. Los recuerdos de los participantes fueron reactivados por medio del Test de Memoria Autobiográfica (Ver Materiales y Métodos).

Aleatoriamente se formaron 3 grupos, Grupo Control, Grupo 1R y Grupo 3R. En el **Grupo Control** el Día 1 Experimental (Reactivación 1) se reactivó la memoria y 7 días más tarde se realizó el Test. El **Grupo 1R**, en el día 1 experimental se reactivó el recuerdo y 10 minutos después, se les presentó la Inducción Emocional Positiva. Siete días después (día 4 experimental) se realizó el Test. El **Grupo 3R** reactivó la memoria en el día experimental 1 (Reactivación 1) y 48 h después en el día experimental 2 (Reactivación 2). En el día experimental 3 se realizó la sesión de Reactivación 3 (96 h después de la primera reactivación) y 10 minutos después los participantes recibieron la inducción emocional positiva. En el día experimental 4, 7 días más tarde de la sesión de Reactivación 1, se realizó el Test.

Análisis Estadístico:

Experimento 1: Primeramente se realizó un ANOVA factorial adjetivo (enojado, triste, alegre, ocupado) x sexo (mujeres-hombres) sobre los **Detalles Totales** (incluyendo todas las categorías). Dado que solo se halló una diferencia de sexo que se correspondía con resultados previos (Bloise y Johnson, 2007; Jaques, Conway y Cabeza, 2011; Ros & Latorre,

2010), se decidió realizar todos los análisis posteriores en que se reactivan los recuerdos separados por sexo. Posteriormente se realizaron ANOVAs de una vía (adjetivo como factor) sobre cada uno de los detalles (PEAs Negativos, PEAs Positivos, PEAs Neutros y Otros Detalles) separados por sexo (Utilizando Tukey como análisis post-hoc). Finalmente, ANOVAs de una vía (adjetivo como factor) fueron realizados sobre los seis factores del cuestionario POMS, con el objetivo de descartar posibles influencias de los estados emocionales previos al experimento. Un análisis no paramétrico (Kruskall-Wallis) fue realizado cuando los principios de homogeneidad o normalidad fueron violados (se realizaron Comparaciones Múltiples de Medias de Rangos como post-hoc).

Experimento 2: Primeramente se realizó un ANOVA mixto sexo (mujeres-hombres) y sesión (inducción positiva-inducción neutra) como factores sobre la dimensión valencia. Dado que se detectaron efectos de sexo y sesión se realizó también una prueba t de dos colas para determinar si hombres y mujeres difieren en la evaluación de cada inductor en la dimensión valencia. Finalmente, una prueba t de dos colas para muestras dependientes reveló que las mujeres difieren en su evaluación en términos de valencia, sobre los inductores. Por otra parte, un ANOVA mixto sexo (mujeres-hombres) y sesión (inducción positiva-inducción neutra) como factores sobre la dimensión activación fue realizado, sin análisis posteriores ya que aquí solo se demostró un efecto de sesión.

Experimento 3: En primer lugar, se realizó una prueba t para muestras independientes sobre los Detalles Totales donde se demostró que las mujeres recordaron más detalles que los hombres, al igual que en el experimento 1, del presente objetivo específico. Los análisis posteriores se realizaron separados por sexo. Posteriormente, se realizó un ANOVA mixto inducción (Inducción Neutral e Inducción Positiva) y sesión (Sesión de Reactivación, Test y

Re-Test) como factores, sobre cada una de las variables dependientes (Detalles Totales, PEAs Totales, PEAs Negativos y Otros Detalles), para ambos sexos. Se realizaron comparaciones planeadas como pruebas post-hoc. Por otra parte, se realizaron pruebas t para muestras independientes de dos colas (Grupos Inducción Positiva vs Inducción Neutra) sobre los seis factores del cuestionario POMS, con el objetivo de descartar posibles influencias de los estados emocionales previos al experimento. El Test Mann-Whitney fue utilizado cuando los principios de homogeneidad o normalidad fueron violados, en este último análisis. Finalmente, para analizar la influencia de la edad de los recuerdos (expresados en cantidad de semanas) sobre los efectos encontrados en los PEAs Negativos, primeramente se utilizó el Test Mann-Whitney para comparar la edad de los recuerdos entre hombres y mujeres y entre los grupos. Posteriormente, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para analizar la relación entre la edad de los recuerdos con la diferencia entre el día experimental 3 y el día experimental 1 (transformación que permite mostrar el cambio en los detalles expresado en un solo valor) en el grupo que hallamos diferencias significativas (M/IP).

Experimento 4: Dado que la cantidad de grupos que reactivan la memoria en el día Experimental 1 (R/NI, R/10MIN y R/6HS) y en día Experimental 2 (R/NI, NR/I,R/10MIN y R/6HR) difieren, analizamos las sesiones de Reactivación y Test de manera independiente. Para tal fin se utilizó el ANOVA de una vía en cada caso y el post-hoc Tukey para todos los componentes de la memoria. Se utilizó un ANOVA de una vía para analizar el estado de ánimo (los seis factores del POMS) y el test Kruskal-Wallis cuando los principios de homogeneidad o normalidad fueron violados en este último análisis. Finalmente, para analizar la influencia de la edad de los recuerdos (expresados en cantidad de semanas) sobre los efectos encontrados en los PEAs Negativos, primeramente se utilizó el Test Kruskal-Wallis para comparar la edad

de los recuerdos entre los grupos. Posteriormente, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para analizar la relación entre la edad de los recuerdos con la diferencia entre el Test y el día experimental 1 (transformación que permite mostrar el cambio en los detalles expresado en un solo valor) en el grupo que hallamos diferencias significativas (REACTIVACION/10 MIN INDUCCION).

Experimento 5: Primeramente se realizó una prueba t para muestras independientes sobre los Detalles Totales donde se demostró que las mujeres recordaron más detalles que los hombres. Los análisis posteriores se realizaron separados por sexo. Posteriormente Se realizó un ANOVA mixto inducción (Inducción Neutral e Inducción Positiva) y sesión (Sesión de Reactivación, Test y Re-Test) como factores, sobre cada una de las variables dependientes (Detalles Totales, PEAs Totales, PEAs Negativos y Otros Detalles), para ambos sexos. Se realizaron comparaciones planeadas como pruebas post-hoc. Por otra parte, se realizaron pruebas t para muestras independientes de dos colas (Grupos Inducción Positiva vs Inducción Neutra) sobre los seis factores del cuestionario POMS, con el objetivo de descartar posibles influencias de los estados emocionales previos al experimento. Finalmente, para analizar la influencia de la edad de los recuerdos (expresados en cantidad de semanas) sobre los efectos encontrados en los PEAs Negativos, primeramente se utilizó el Test Mann-Withney para comparar la edad de los recuerdos entre hombres y mujeres y entre los grupos. Posteriormente, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para analizar la relación entre la edad de los recuerdos con la diferencia entre el día experimental 3 y el día experimental 1 (transformación que permite mostrar el cambio en los detalles expresado en un solo valor) en el grupo que hallamos diferencias significativas (M/IP).

Experimento 6: Presentaremos dos líneas de análisis, uno para las variables escritas (Detalles Totales, PEAs Totales y PEAs Negativos) y otro para las variables de las escalas subjetivas (Valencia Negativa, Valencia Positiva, Intensidad, Re-vivencia y Ansiedad).

Para las variables escritas, primeramente realizamos un Análisis Entre-Grupos. Realizamos un ANOVA mixto donde comparamos los tres grupos establecidos (Grupo Control, Grupo 1R y Grupo 3R) en las sesiones que pueden ser comparados (Reactivación 1 y Test). Se realizaron comparaciones planeadas como análisis post-hoc. Por otra parte, en lo que denominamos Análisis Intra-Grupos se realizaron ANOVAs de medidas repetidas, solo en el grupo 3R, para analizar cómo se comportan las variables en estudio a lo largo de las 3 Reactivaciones y el Test. El post-hoc utilizado fue Tukey. Finalmente, para analizar la influencia de la edad de los recuerdos (expresados en cantidad de semanas) sobre los efectos encontrados en los PEAs Negativos, primeramente se utilizó el Test Kruskal-Wallis para comparar la edad de los recuerdos entre los grupos. Posteriormente, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para analizar la relación entre la edad de los recuerdos con la diferencia entre el Test y el día experimental 1 (transformación que permite mostrar el cambio en los detalles expresado en un solo valor) en los grupos que hallamos diferencias significativas (1R y 3R).

Para las variables de las escalas subjetivas, primeramente realizamos un Análisis Entre Grupos. Utilizamos ANOVAs de una vía para comparar los grupos (Grupo Control, Grupo 1R y Grupo 3R) en las sesiones que pueden ser comparados (Reactivación 1 y Test). El Test Kruskal-Wallis fue utilizado cuando la distribución no fue normal. Los datos de las escalas fueron transformados restando los datos del Test menos el día 1 experimental (transformación que permite mostrar el cambio en los detalles expresado en un solo valor). Por otra parte, en

lo que denominamos Análisis Intra-Grupos se realizaron ANOVAs de medidas repetidas solo en el grupo 3R, para analizar cómo se comportan las variables en estudio a lo largo de las 3 Reactivaciones y el Test. El análisis no paramétrico Friedman ANOVA fue realizado cuando la distribución no fue normal. En presente experimento se transformaron los datos restando a los días experimentales 2, 3 y 4 el día experimental 1.

La decisión de transformar los datos de las variables subjetivas se deben a que en general no presentan un comportamiento normal, habiendo realizado las transformaciones mencionadas se corrige esta situación en la mayoría de las escalas.

Todos los experimentos:

En todos los experimentos el nivel de significación estadística que se propone es $\alpha = 0,05$. Los análisis se realizaron en el software STATISTICA. La homogeneidad (Levene test o Mauchley Sphericity test, fueron utilizados dependiendo del caso) y la normalidad (Kolmogorov Smirnov test) fueron controladas en los principales experimentos de este objetivo. Cuando los mismos fueron violados se utilizaron pruebas no paramétricas Kruskal-Wallis (se realizaron Comparaciones Múltiples de Medias de Rangos como post-hoc) o Mann Withney test dependiendo del caso.

3) RESULTADOS

3.1) RESULTADOS CORRESPONDIENTES AL OBJETIVO ESPECIFICO 1: Investigar la influencia de múltiples sesiones de reactivación sobre el efecto interferente de Midazolam (MDZ) en la fase de reconsolidación de una memoria de miedo contextual: influencia de D-cicloserina (DCS).

Los mecanismos mediante los cuales se interfiere una memoria mediante el proceso de reconsolidación ya han sido ampliamente demostrados en nuestro laboratorio en memorias contextuales de miedo, utilizando Midazolam (MDZ) un agonista parcial gabaérgico de corta duración, como agente amnésico (Bustos y col, 2006; 2009; 2010; Piñeyro y col, 2014). Por lo tanto, los experimentos del objetivo 1 están diseñados para investigar como memorias contextuales de miedo pueden fortalecerse. En este sentido, el experimento 1 fue realizado para determinar si múltiples reactivaciones tornan a la memoria resistente al típico efecto amnésico que MDZ ejerce en este tipo de recuerdos. Por otra parte, los experimentos 2A y 2B, se realizaron para determinar si el proceso de desestabilización es necesario para que múltiples reactivaciones tornen a la memoria resistente a los efectos de MDZ. Finalmente, el experimento 3 fue diseñado con el fin de facilitar la labilización de una memoria resistente a los efectos de MDZ. Para alcanzar este objetivo, investigamos la influencia de D-cicloserina (DCS), un agonista parcial de receptores glutamatérgicos del tipo NMDA, en memorias resistentes al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación.

3.1.A) Objetivo específico 1.1: Determinar el efecto de múltiples sesiones de reactivación sobre el efecto de MDZ en la reconsolidación de memorias de miedo contextuales.

Experimento 1: Influencia de sesiones repetidas de reactivación sobre el efecto interferente de MDZ (3 mg/Kg) administrado inmediatamente después de la última sesión de re-exposición de una memoria de miedo contextual.

El experimento 1 fue desarrollado con el fin de determinar si múltiples reactivaciones de una memoria de miedo contextual fortalecen la traza mnémica y la tornan resistente a los efectos amnésicos de Midazolam (MDZ, un agonista gabaérgico de corta duración) sobre el proceso de reconsolidación.

Protocolo Experimental: Este experimento fue llevado a cabo en 5 días experimentales no consecutivos: Día 1 experimental (Condicionamiento), día 2 experimental (Re-Exposición 1, 48 h después del Condicionamiento), día 3 experimental (Re-Exposición 2, 48 h después de la Re-Exposición 1), día experimental 4 (Re-Exposición 3 o 1ra para el grupo 1R, 72 h después de la Re-Exposición 3) y día experimental 5 (Test, 8 días después del Condicionamiento).

En el presente experimento se utilizó un diseño factorial 2 x 2 x 2, siendo el pre-tratamiento (1R, 3R), el tratamiento (SAL, MDZ), y las sesiones (Re-Exposición, Test) sus factores.

El día 1 experimental, todos los animales fueron condicionados al contexto utilizando el esquema descrito en Materiales y Métodos (ver apartado correspondiente). Los animales fueron primeramente divididos en 2 grupos experimentales en función de la cantidad sesiones de Re-Exposición (reactivaciones): Grupo 1R (1 Reactivación) y Grupo 3R (3 Reactivaciones).

En los días 2 y 3 experimentales el Grupo 3R recibió 2 sesiones de Re-Exposición (cada una de 3 min) separadas entre sí por un intervalo de 48 h y las ratas del Grupo 1R permanecieron en sus cajas de alojamiento.

En el día 4 experimental, ambos grupos recibieron una Re-Exposición (reactivación de 3 min). Inmediatamente después, ambos grupos recibieron una inyección intraperitoneal (i.p.) de SAL o MDZ, quedando así conformados 4 grupos experimentales (**1R-SAL; 1R-MDZ; 3R-SAL; 3R-MDZ**).

En el día 5 experimental, todos los grupos fueron sometidos a un Test, 24 h después, en el contexto condicionado, donde se evaluó la respuesta de congelamiento como índice de la memoria de miedo.

Resultados: Múltiples sesiones de reactivación tornan la memoria resistente al efecto interferente de Midazolam sobre el proceso de reconsolidación.

Como puede observarse en la **FIG. 1B** 3 reactivaciones (Re-Exposiciones al contexto) previenen que MDZ ejerza su típico efecto amnésico sobre memorias de miedo contextual.

Un ANOVA mixto (tratamiento x sesión x pre-tratamiento) reveló un efecto significativo del tratamiento (SAL, MDZ) ($F(1,33)=4.4523$, $P=0.042$), de la sesión (Re-Exposición, Test) ($F(1,33)=13.186$, $P<0.01$), y una interacción significativa entre el pre-tratamiento (1R, 3R) x tratamiento ($F(1,33)=5.5398$, $P=0.03$), entre pre-tratamiento x sesión ($F(1,33)=11.103$, $P<0.01$), sesión x tratamiento ($F(1,33)=22.951$, $P<0.01$) y una triple interacción entre sesión x pre-tratamiento x tratamiento ($F(1,33)=9.2281$, $P<0.01$). El análisis post-hoc reveló que, como era de esperar, se observaron niveles similares de congelamiento en los grupos (1R-SAL; 1R-MDZ; 3R-SAL y 3R-MDZ) durante los 3 min de la Re-Exposición (día 4 experimental). Durante

el Test, y en línea con Bustos y col (2009), solo el grupo que recibe 1 reactivación y luego es administrado con MDZ mostró una reducción significativa de la respuesta de congelamiento, es decir es significativamente distinto a los demás grupos experimentales (**FIG. 1B**).

Discusión preliminar: Los resultados obtenidos demuestran que MDZ administrado después de la última sesión de reactivación no afectó la reconsolidación de la memoria de miedo en el grupo expuesto a múltiples sesiones de reactivación (3R-MDZ) mientras que este efecto interferente fue evidente solo en el grupo sometidos a una sola sesión de reactivación (1R-MDZ). Estos resultados sugieren que MDZ interfiere la reconsolidación de una memoria reactivada una sola vez (Bustos y col, 2009). Contrariamente, múltiples reactivaciones previenen el típico efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación de la memoria de miedo y es probable que dicho efecto sea debido al fortalecimiento del trazo mnémico. En síntesis, se puede sugerir que repetidas sesiones de reactivación inducen una memoria resistente a la desestabilización/reconsolidación después del recuerdo.

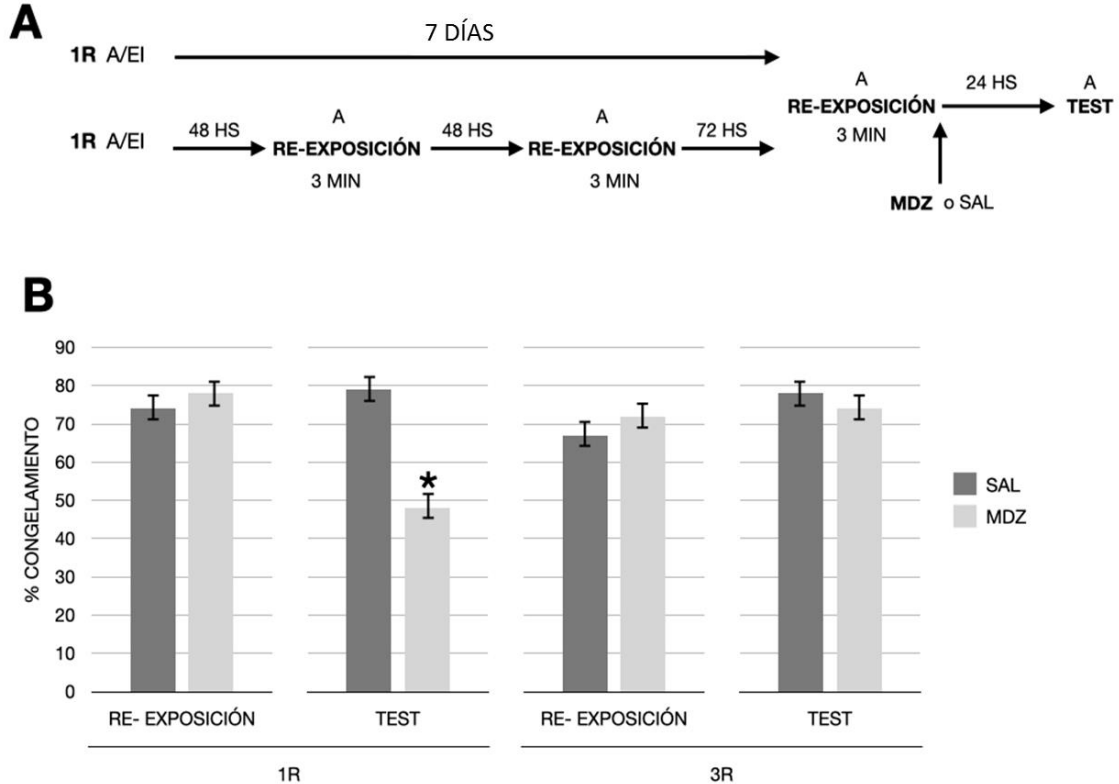


Figura 1. (A) Diseño experimental. **(B)** Múltiples sesiones de reactivación previenen el efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación de una memoria de miedo contextual. Medias de la respuesta de congelamiento. \pm SEM. *, $p < 0.05$.

1 B) Objetivo específico 1.2: Determinar la posible implicancia del proceso desestabilización en la generación de una memoria resistente al efecto interferente de MDZ, sobre la reconsolidación de una memoria de miedo contextual.

Los resultados del experimento 1 demostraron que múltiples sesiones de reactivación tornan a una memoria de miedo resistente a los efectos que MDZ típicamente ejerce sobre el

proceso de reconsolidación. Por lo tanto, los siguientes experimentos (2A y 2B) fueron diseñados con el fin de determinar si la fase de labilización del proceso de reconsolidación esta críticamente implicada en la generación de una traza insensible al efecto interferente de MDZ post-reactivación, inducida por reactivaciones repetidas. En el experimento 2A se sometió a los animales a sesiones de reactivación breves incapaces de desestabilizar este tipo de recuerdos (Bustos y col., 2006) y en el experimento 2B bloqueando la desestabilización mediante Nimodipina (NMD) un antagonista de los canales de calcio voltaje-dependiente tipo L (de Oliveira Alvares y col., 2013).

Experimento 2A: Influencia de reactivaciones repetidas breves (90 s), que no logran desestabilizar la memoria, sobre el efecto interferente de MDZ, en la reconsolidación de una memoria de miedo contextual.

En el presente experimento exploramos si la desestabilización de los recuerdos en las sucesivas reactivaciones es un factor crítico para que las memorias se tornen resistentes. Resultados previos de nuestro grupo indican que reactivaciones cortas (90 s) no inducen la desestabilización de este tipo de memorias (Bustos y col, 2006). Por lo tanto, este diseño experimental está pensado para determinar el efecto de reactivaciones múltiples (90 s), que no inducen la desestabilización, sobre el efecto interferente de MDZ en el proceso de reconsolidación.

Protocolo Experimental: Este experimento fue llevado a cabo en 5 días experimentales no consecutivos: Día 1 experimental (Condicionamiento), día 2 experimental (Re-Exposición Corta 1, 48 h después del Condicionamiento), día 3 experimental (Re-Exposición Corta 2, 48 h después de la Re-Exposición 1), día experimental 4 (Re-Exposición 3

o 1ra para el grupo 1R, 72 h después de la Re-Exposición 3) y día experimental 5 (Test, 8 días después del Condicionamiento).

En el presente experimento se utilizó un diseño factorial 2 x 2 x 2, siendo el pre-tratamiento (RC, 1R), el tratamiento (SAL, MDZ), y las sesiones (Re-Exposición, Test) sus factores.

El día 1 Experimental, todos los animales fueron condicionados al contexto utilizando el esquema descrito en Materiales y Métodos (ver apartado correspondiente). Los animales fueron primeramente divididos en 2 grupos experimentales: Grupo RC (Reactivación Corta) (90 segundos) y Grupo 1R (1 Reactivación).

En los días 2 y 3 experimentales el Grupo RC recibió 2 sesiones de Re-Exposición Corta (cada una 90 segundos) separadas entre sí por un intervalo de 48 h y las ratas del Grupo 1R permanecieron en sus cajas de alojamiento.

En el día 4 experimental, ambos grupos recibieron una Re-Exposición (reactivación de 3 min). Inmediatamente después, ambos grupos recibieron una inyección intraperitoneal (i.p.) de SAL o MDZ, quedando así conformados 4 grupos experimentales (**RC-SAL; RC-MDZ; 1R-SAL y 1R-MDZ**).

En el día 5 experimental, todos los grupos fueron sometidos a un Test 24 h después, en el contexto condicionado, donde se evaluó la respuesta de congelamiento como índice de la memoria de miedo.

Resultados: Reactivaciones repetidas cortas (90 s) que no inducen la labilización de la memoria previenen la resistencia al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación.

Como puede observarse en la **FIG. 2B** tanto el grupo que recibió una sola reactivación (1R) como el grupo reactivaciones cortas (RC) demostraron una reducción significativa de la respuesta de miedo durante el Test, señalando que las reactivaciones cortas no son suficientes para tornar a este tipo de recuerdos resistentes a los efectos de MDZ.

Un ANOVA mixto (pre-tratamiento x tratamiento x sesión) reveló un efecto significativo del pre-tratamiento (1R, RC) ($F(1,30)=4.2, P<0.01$), un efecto significativo del tratamiento (SAL o MDZ) ($F(1,30)=62.166, P<0.01$) y un efecto significativo de las sesiones (3 min Re-Exposición y Test) ($F(1,30)=55.08, P<0.01$), y una interacción significativa entre sesión x pre-tratamiento ($F(1,30)=5.41, P<0.01$) y sesión x tratamiento ($F(1,30)=95.140, P<0.01$). El análisis post-hoc reveló que las ratas de los grupos RC y 1R a las que se le administró MDZ exhibieron en el Test una reducción significativa de la respuesta de congelamiento comparadas con las que recibieron SAL, ($p<0.01$) (FIG. 2B). Como era de esperar todos los grupos mostraron niveles similares de congelamiento durante la sesión de Re-Exposición el día 4 experimental. **(FIG.2B).**

Discusión preliminar: En resumen, MDZ interfirió la reconsolidación de la memoria de miedo en animales sometidos a múltiples reactivaciones que no permiten desestabilizar la memoria (reactivaciones cortas de 90 segundos). Por lo tanto, sesiones de reactivación que no inducen la desestabilización de la traza previenen la resistencia al efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación en memorias contextuales de miedo. En otras palabras, para generar

una memoria resistente al efecto interferente de MDZ es necesario que la memoria sea desestabilizada y no simplemente reactivada y evocada (como sería el caso de las reactivaciones cortas), resultados que van en la misma línea de trabajos realizados previamente (Forcato y col, 2009; Frenkel y col, 2006; Pedreira y col, 2004). Más aún, en un trabajo realizado en humanos Forcato y col (2013) demostraron que para que múltiples reactivaciones tornen resistente una memoria es necesario que la memoria esté correctamente desestabilizada y no simplemente reactivada.

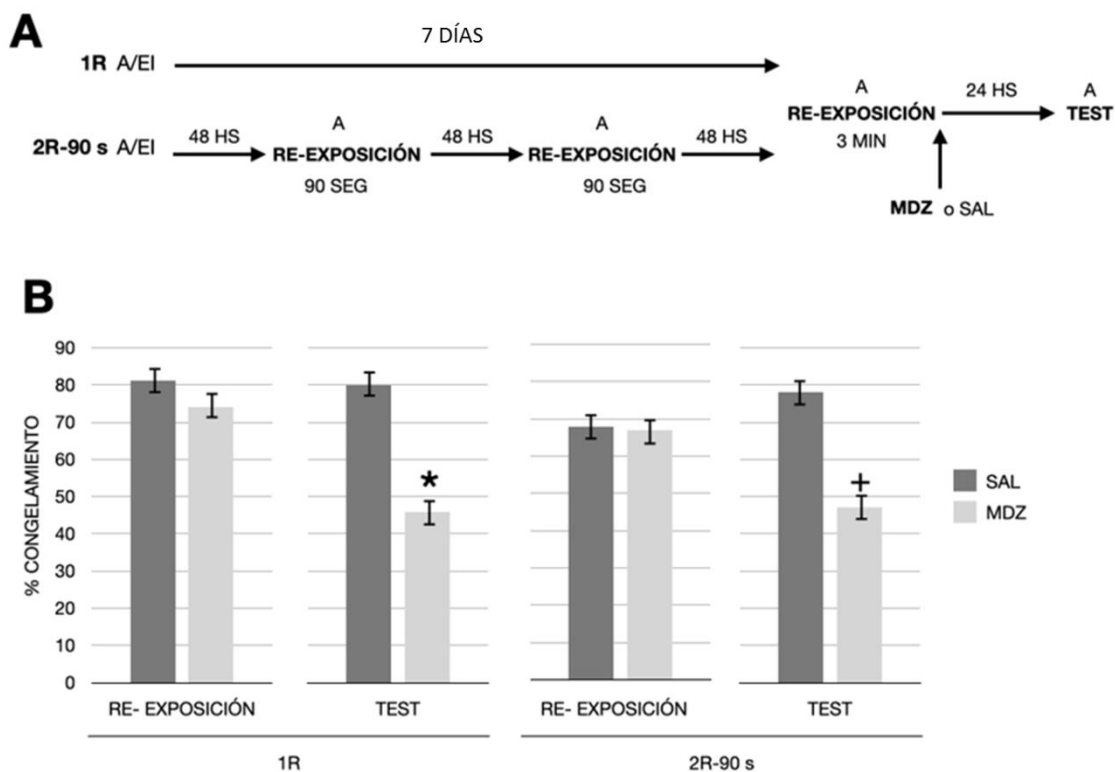


Figura 2. (A) Diseño experimental. (B) Reactivaciones sucesivas que previenen la labilización de la memoria (i.e., reactivaciones de 90s) no previenen el efecto disruptivo que

tiene MDZ sobre la reconsolidación de la memoria. Medias de la respuesta de congelamiento \pm SEM. *, $p < 0.05$.

Experimento 2B: Influencia del bloqueo de la fase de desestabilización mediante Nimodipina (NMD) durante las sucesivas reactivaciones sobre efecto interferente de MDZ en la reconsolidación de una memoria de miedo contextual.

En el experimento 1 logramos determinar que reactivaciones múltiples que desestabilizan la memoria tornan a la misma resistente a los efectos interferentes de MDZ en el proceso de reconsolidación. En el experimento 2A se demostró que reactivaciones cortas (90 s), que no desestabilizan el recuerdo, impiden el fenómeno de resistencia antes mencionado. Por otro lado, ha sido reportado que la activación de los canales de calcio voltaje dependiente tipo L (L-type voltage-gated calcium channel (LVGCC)) es un evento necesario para que se induzca el proceso de desestabilización en las memorias reactivadas (Suzuki y col., 2008; Flavell y col., 2011; de Oliveira Alvares y col., 2013). De hecho, ya ha sido reportado que Nimodipina (NMD), un antagonista de este tipo de canales, administrado antes de la reactivación previene tanto el efecto amnésico de MDZ como la modificación de la memoria (de Oliveira Alvares y col., 2013). Por lo tanto, razonamos que bloqueando la desestabilización mediante NMD durante las consecutivas reactivaciones podríamos prevenir el efecto de resistencia de la memoria a los efectos de MDZ sobre el proceso de reconsolidación.

Protocolo Experimental: Este experimento fue llevado a cabo en 5 días experimentales no consecutivos: día 1 experimental (Condicionamiento), día 2 experimental (Re-Exposición 1, 48 h después del Condicionamiento), día 3 experimental (Re-Exposición 2,

48 h después de la Re-Exposición 1), día experimental 4 (Re-Exposición 3, 72 h después de la Re-Exposición 3) y día experimental 5 (Test, 8 días después del Condicionamiento).

Un diseño factorial 2x4x2 quedó conformado, siendo el tratamiento pre re-exposición (NMD, SAL), la sesión (Re-Exposición 1, 2, 3, Test), y el tratamiento post re-exposición (SAL, MDZ) sus factores.

En el Día 1 Experimental, todas las ratas fueron condicionadas (Ver Materiales y Métodos). Con el fin de responder al objetivo planteado se formaron 4 grupos experimentales, **SAL-SAL, SAL-MDZ, NMD-SAL y NMD-MDZ.**

En los días experimentales 2 y 3, 30 minutos antes de la sesión de la Sesión de Re-Exposición (3 min), los animales reciben el tratamiento pre re-exposición: los grupos SAL-SAL y SAL-MDZ, fueron inyectados con solución salina mientras que a los grupos NMD-SAL y NMD-MDZ se les administró NMD.

En el día 4 experimental, los grupos fueron re-expuestos al contexto durante 3 minutos, e inmediatamente fueron administrados con solución salina (SAL-SAL, NMD-SAL) o MDZ (SAL-MDZ, NMD-MDZ).

Un día después, en el día 5 experimental, todos los grupos fueron testeados en el contexto.

Resultados: El bloqueo farmacológico de la desestabilización durante sucesivas reactivaciones impide que la traza mnémica se torne resistente al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación en memorias contextuales de miedo.

Como puede observarse en la **FIG. 3B** la administración de NMD previa a sucesivas reactivaciones (Re-Exposiciones 1 y 2) que habitualmente tornan resistente al recuerdo bloquean la desestabilización y la consecuente resistencia de la memoria a los efectos de MDZ.

Un ANOVA mixto (sesión x tratamiento pre re-exposición x tratamiento post re-exposición) reveló una interacción entre sesión (Re-Exposición 1, 2, 3 y Test) x tratamiento pre re-exposición (NMD, SAL) x tratamiento post re-exposición (SAL, MDZ) ($F(3, 63) = 8.8844$, $P = 0.00005$). El análisis post hoc reveló que en ratas inyectadas con NMD antes de las reactivaciones 1 y 2 y luego tratadas con MDZ (NMD-MDZ) el comportamiento de congelamiento se vio disminuido de manera significativa en comparación con las ratas del resto de los grupos (SAL-SAL, SAL-MDZ, NMD-SAL) durante el Test ($p < 0.01$) indicando que NMD impidió que la memoria se desestabilice y por consiguiente permitió que MDZ ejerza su típico efecto interferente (**FIG.3B**). Por otra parte, similares niveles de congelamiento fueron observados por los diferentes grupos experimentales durante la primera y la segunda sesión de reactivación, indicando que NMD no afectó el proceso de reactivación ni la evocación de la memoria. Durante el test, NMD no interfirió el congelamiento (evocación de la memoria) observado en las ratas que fueron administradas con SAL en la última sesión de reactivación (NMD-SAL). Finalmente, como observamos previamente en el experimento 1, los animales que fueron re-expuestos al contexto de entrenamiento repetidas veces y reciben SAL antes de las re-exposiciones y luego son administradas con MDZ no mostraron un déficit en la respuesta de miedo, es decir debido a las repetidas reactivaciones el recuerdo se tornó resistente a los efectos de MDZ (SAL-MDZ) (**FIG.3B**).

Discusión preliminar: En los experimentos 2A y 2B nuestros esfuerzos estuvieron dirigidos a determinar si la desestabilización es un proceso clave para que memorias contextuales de miedo reactivadas de manera múltiple se tornen resistentes. En el experimento 2A utilizamos sesiones cortas de reactivación que previenen la desestabilización de la memoria luego de la reactivación y en el Experimento 2B utilizamos Nimodipina (NMD) un antagonista de los canales de calcio para bloquear la desestabilización. Los resultados indican que sucesivas reactivaciones cortas y el bloqueo farmacológico de la desestabilización no afectan el efecto de interferencia que MDZ ejerce sobre el proceso de reconsolidación indicando que el efecto de resistencia depende de sucesivas reactivaciones que logren desestabilizar el recuerdo, lo que sugiere que la desestabilización es un proceso indispensable para que las memorias se tornen resistentes, es decir, se fortalezcan. Por lo tanto, una memoria solo se torna resistente luego de reactivaciones sucesivas que logren desestabilizar el trazo mnémico.

Por otra parte, nuestros resultados van en consonancia con aquellos que han demostrado que NMD bloquea la desestabilización en el proceso de reconsolidación (de Oliveira Alvares y col., 2013) y en línea con aquellos trabajos que postulan que la mera reactivación y la evocación de los recuerdos no son condiciones suficientes para que el trazo mnémico pueda ser modificado por algún tipo de interferencia, en nuestro caso los efectos interferentes de MDZ (Forcato y col., 2009; Frenkel y col., 2005; Pedreira y col., 2004). Finalmente, los presentes resultados coinciden con trabajos que plantean que para que el recuerdo se fortalezca y se torne resistente a agentes amnésicos es necesario que la memoria sea desestabilizada y no solamente reactivada (Forcato y col, 2013).

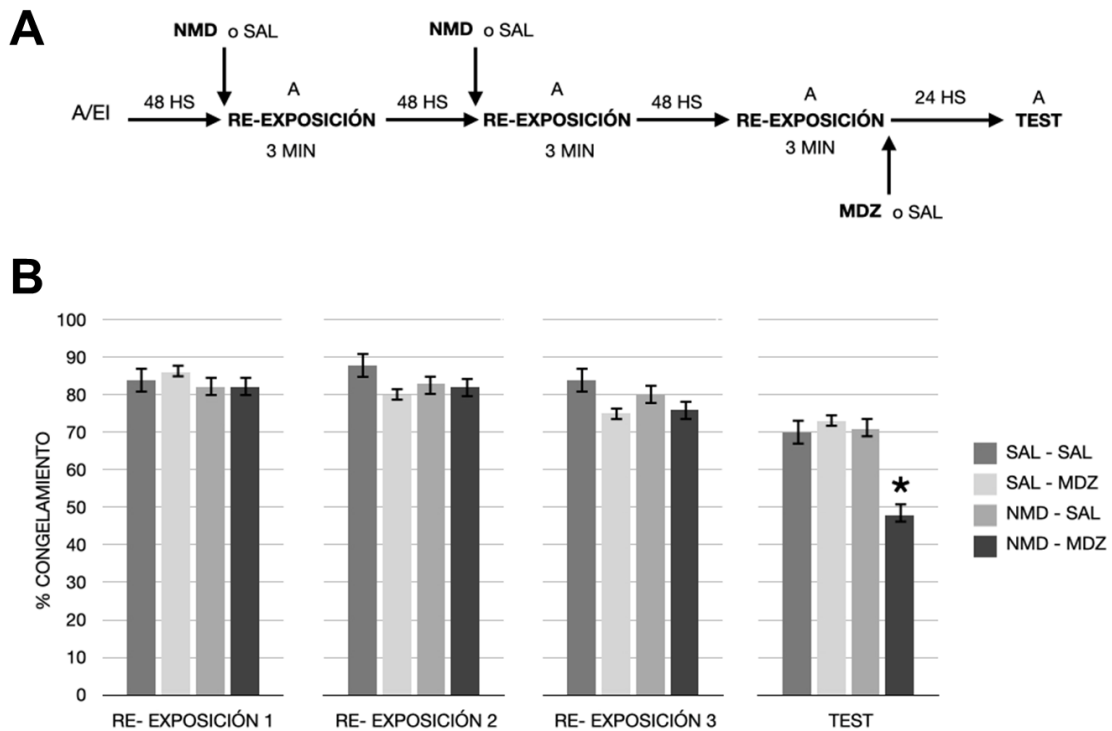


Figura 3. (A) Diseño experimental. **(B)** Nimodipina bloquea la desestabilización de la memoria de miedo inducida por la reactivación del recuerdo y previene la resistencia de la traza al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación. Medias de la respuesta de congelamiento. \pm SEM. *, $p < 0.05$.

1 C) Objetivo específico 1.3: Investigar el efecto facilitador de D-cicloserina (DCS) sobre la fase de labilización, para prevenir la potencial resistencia de la memoria al efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación, inducida por reactivaciones repetidas de una memoria contextual.

Experimento 3: Efecto de DCS sobre la fase de desestabilización de una memoria de miedo contextual resistente al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación.

En un estudio previo hemos determinado que D-cicloserina (DCS), un agonista parcial de los receptores NMDA, administrado previo a la reactivación facilita el proceso de desestabilización en una memoria resistente a los efectos de MDZ sobre el proceso de reconsolidación (Bustos y col., 2010). Por otra parte, como observamos en los experimentos precedentes, las memorias de los grupos que recibieron reactivaciones múltiples que desestabilizan el trazo mnémico permanecieron inmunes a los efectos amnésicos MDZ cuando fue administrado después de la última sesión de reactivación (3ra Re-Exposición en el día experimental 4). El actual experimento fue diseñado con el fin de facilitar la labilización de una memoria resistente a los efectos de MDZ. Para alcanzar este objetivo, investigamos la influencia de DCS en memorias resistentes al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación.

Protocolo Experimental: Este experimento fue llevado a cabo en 5 días experimentales no consecutivos: Día 1 experimental (Condicionamiento), día 2 experimental (Re-Exposición 1, 48 h después del Condicionamiento), día 3 experimental (Re-Exposición 2, 48 h después de la Re-Exposición 1), día experimental 4 (Re-Exposición 3 o 1ra para el grupo 1R, 72 h después de la Re-Exposición 3) y día experimental 5 (Test, 8 días después del Condicionamiento).

Un diseño factorial 2x2x2x 2 quedo conformado, siendo el pre tratamiento (1R, 3R), la droga pre re-exposición (SAL, DCS), la droga post re-exposición (SAL, MDZ) y la sesión (Re-Exposición, Test) sus factores.

El día 1 experimental, todos los animales fueron condicionados al contexto utilizando el esquema descrito en Materiales y Métodos (ver apartado correspondiente). Los animales fueron primeramente divididos en 2 grupos experimentales en función de la cantidad sesiones de Re-Exposición (reactivaciones): Grupo 1R (1 Reactivación) y Grupo 3R (3 Reactivaciones).

En los días 2 y 3 experimentales el Grupo 3R recibió 2 sesiones de Re-Exposición (cada una de 3 min) separadas entre sí por un intervalo de 48 h y las ratas del Grupo 1R permanecieron en sus cajas de alojamiento.

En el día 4 experimental, 30 min antes de la sesión de Re-Exposición los animales de ambos grupos (1R y 3R) recibieron DCS o SAL. Inmediatamente después de la Sesión de Re-Exposición, fueron administrados con SAL (**1R-SAL-SAL, 1R-DCS-SAL, 3R-SAL-SAL, 3R-DCS-SAL**) o MDZ (**1R-SAL-MDZ, 1R-DCS-MDZ, 3R-SAL-MDZ, 3R-DCS-MDZ**) quedando de esta manera ocho grupos experimentales conformados.

En el día 5 experimental, todos los grupos fueron sometidos a un Test, 24 h después, en el contexto condicionado, donde se evaluó la respuesta de congelamiento como índice de la memoria de miedo.

Resultados: DCS administrada pre-reactivación reestableció la susceptibilidad de la traza al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación en memorias resistentes.

Como puede observarse en la **FIG. 4B**, DCS restableció la susceptibilidad a la interferencia mediante MDZ de memorias que se habían tornado resistentes luego múltiples reactivaciones que desestabilizan el trazo (3R-DCS-MDZ).

Un ANOVA mixto (pre-tratamiento x droga-pre-re-exposición x droga-post-re-exposición x sesión) reveló una interacción entre pre-tratamiento (3R, 1R) x droga pre-re-exposición (SAL, DCS) x droga post-re-exposición (SAL, MDZ) x sesión (Re-Exposición, Test) ($F(1,48) = 12.845, P < 0.0008$). Primeramente, podemos indicar por los resultados post-hoc que todos los animales de los grupos administrados con DCS antes de la última sesión de Re-Exposición (1R-DCS-SAL, 3R-DCS-SAL, 1R-DCS-MDZ, 3R-DCS-MDZ) mostraron niveles similares de congelamiento, fenómeno que indica que no fue afectada la evocación de la memoria. DCS tampoco afectó la evocación de la memoria durante el Test ya que los grupos que fueron administrados con SAL en el día experimental 4 post-re-exposición (1R-DCS-SAL; 3R-DCS-SAL) evidenciaron niveles similares de congelamiento. Por otra parte, las ratas de los grupos 1R-DCS-MDZ y 1R-SAL-MDZ mostraron una reducción significativa del comportamiento evaluado demostrando la típica interferencia de MDZ sobre el proceso de reconsolidación ya reportada. Finalmente, las ratas del grupo 3R-SAL-MDZ mostraron el típico efecto de resistencia de los recuerdos que vimos en los experimentos 1 y 2. Este fenómeno fue revertido con la administración de DCS ya que los animales del grupo 3R-DCS-MDZ mostraron una reducción significativa de la respuesta de congelamiento comparada con el grupo 3R-SAL-MDZ (**FIG.4B**).

Discusión preliminar: Estos datos sugieren que la administración DCS antes de la sesión de reactivación facilitó la ocurrencia del proceso de desestabilización de una memoria de miedo contextual de 7 días sujeta a 3 reactivaciones previas restableciendo la susceptibilidad del trazo a los efectos de MDZ sobre el proceso de reconsolidación, siguiendo la línea de resultados de nuestro grupo que ya había podido demostrar este efecto de DCS en memorias que se habían tornado resistentes (Bustos y col, 2010). Es decir, a pesar de que un

recuerdo se torne resistente, ya sea por múltiples reactivaciones que logran desestabilizar el trazo mnémico o por potenciar el condicionamiento mediante estrés (Bustos y col., 2010), pueden re-ingresar en un estado plástico si se inyecta DCS antes de la reactivación.

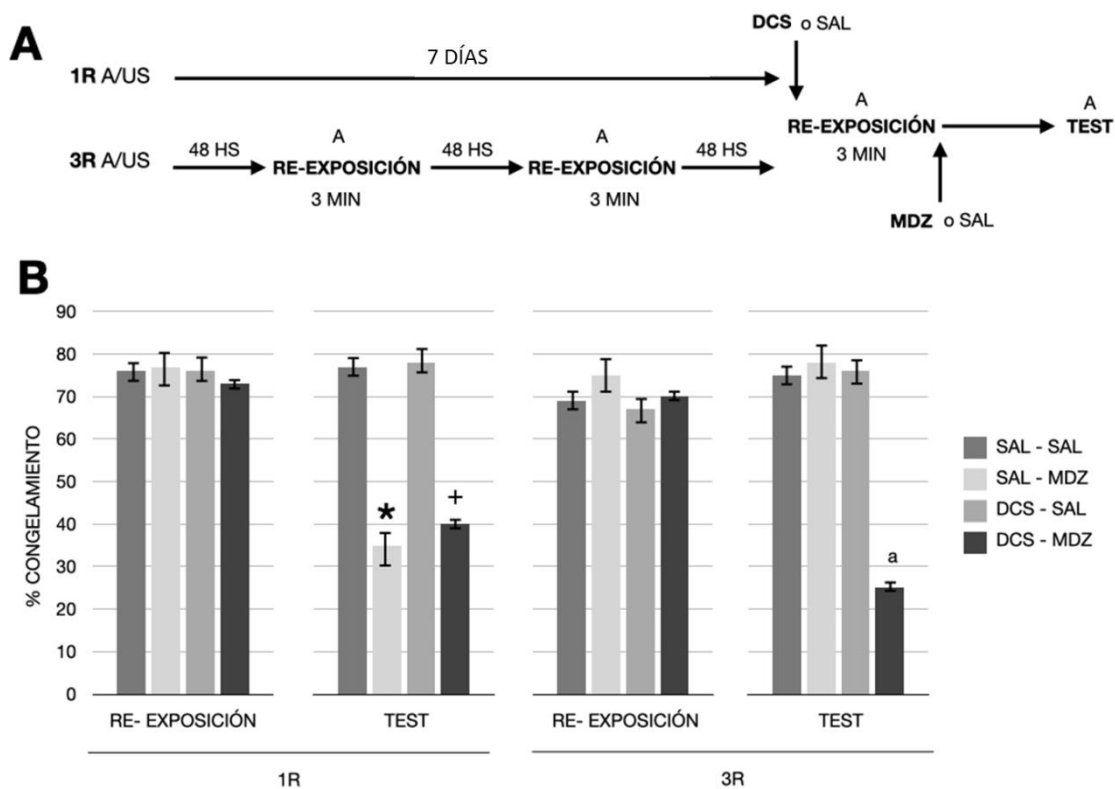


Figura 4. (A) Diseño experimental. **(B)** DCS restauró la vulnerabilidad de la traza al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación en memorias resistentes de animales sometidos a reactivaciones múltiples. Medias de la respuesta de congelamiento. \pm SEM. *, $p < 0.05$.

3.2) RESULTADOS CORRESPONDIENTES AL OBJETIVO ESPECIFICO 2

Determinar si una memoria autobiográfica negativa puede ser actualizada mediante un interferente (inducción emocional positiva) e investigar la influencia de sesiones múltiples de reactivación de este tipo de memorias, sobre el efecto del mismo interferente, en el proceso de reconsolidación.

En un intento de trasladar algunos de nuestros resultados en memorias de miedo contextuales a sujetos humanos es que decidimos realizar los siguientes 6 experimentos. Los dos primeros, fueron realizados para establecer las condiciones paramétricas esenciales de nuestro estudio con el objetivo de tener un método para analizar el contenido emocional y no-emocional de los recuerdos (experimento 1) y determinar la efectividad de nuestros inductores emocionales y no-emocionales (experimento 2). Los experimentos 3, 4 y 5 se realizaron para determinar si, al igual que en memorias contextuales de miedo, una experiencia emocional positiva novedosa luego de la reactivación puede modificar este tipo de recuerdos (Ferrer y col., 2016). Puntualmente, el experimento 3 fue realizado con el fin de determinar si una presentación audiovisual positiva puede modificar una memoria autobiográfica negativa de una situación de enojo y el experimento 4 se llevó a cabo para establecer si el efecto sobre las memorias de enojo depende del proceso de reconsolidación. Adicionalmente, el experimento 5 se realizó para determinar si memorias tristes podían ser modificadas mediante la presentación del inductor emocional positivo. Finalmente, en el experimento 6 al igual que los experimentos en ratas, nos interesó saber si múltiples reactivaciones fortalecen el recuerdo y lo tornan resistentes a los efectos interferentes de una inducción emocional positiva sobre el proceso de reconsolidación.

3.2.A) Objetivo 2.1: Validar un método que tradicionalmente se utiliza para la evaluación del contenido informacional de los recuerdos autobiográficos y modificarlo para que permita discriminar no solamente los distintos detalles presentes de los recuerdos sino también la valencia emocional de los mismos.

Experimento 1: Validación y modificación de un método que permite analizar tanto detalles no emocionales como emocionales.

El presente experimento fue diseñado con el objetivo de validar un método que tradicionalmente se utiliza para la evaluación del contenido informacional de los recuerdos autobiográficos y modificarlo para que permita discriminar no solamente los distintos detalles presentes en los recuerdos sino también la valencia emocional de los mismos. Generalmente, aquellos trabajos que evalúan recuerdos autobiográficos suelen tener en cuenta los siguientes detalles: *entidades presentes* (referencias a objetos, animales o personas) detalles sobre *tiempo* (descripciones sobre cuando ocurrió el hecho: fechas, momentos del día, estaciones), *lugar* (descripciones sobre donde ocurrió el hecho: países, ciudades o referencias más específicas tales como “dentro de tal lugar”, “en la calle tal”; etc.); *pensamientos/emociones/acciones* (conforman gran parte del recuerdo autobiográfico, se las suele cuantificar en una sola categoría y refieren a aseveraciones que describen los sujetos sobre los hechos, las acciones específicas que realizan tanto ellos como los demás involucrados en el relato y las reacciones emocionales de los mismos) y *descripciones sensoriales* (por ejemplo, la pared era verde o la silla era roja) (Hassabis y col., 2007; Kredlow y Otto, 2015; Schwabe y Wolf, 2009, 2010; Squire y col., 2010). Sin embargo, ninguno de los anteriores métodos había categorizado a los pensamientos, emociones y acciones de acuerdo a su valencia emocional (i.e. negativos, neutros o positivos). Con este fin, se realizó la

adaptación del método utilizado por Hassabis, Kumaran, Vann y Maguire (2007) para analizar el contenido de memorias autobiográficas y clasificar los pensamientos, emociones y acciones en negativos, neutros o positivos. A cada detalle recordado se le dio un valor de un punto y a su vez se los clasificó en: Entidades Presentes (EP), Relaciones Espaciales (RE), Relaciones Temporales (RT), Descripciones Sensoriales (DS) y Pensamientos/Emociones/Acciones (PEAs). La modificación realizada sobre el método utilizado por Hassabis consiste en que los PEAs fueron clasificados en positivos, negativos o neutros teniendo en cuenta la valencia emocional de los mismos. Nuestra hipótesis de trabajo plantea que las memorias con diferente valencia emocional (enojado vs alegre, por ejemplo) deberían tener distinto contenido emocional determinado por los PEAs; es decir: si nuestro método es sensible ahora para determinar la emocionalidad de los recuerdos entonces los recuerdos de eventos positivos deberían tener mayor cantidad de PEAs positivos que los eventos de enojo y tristeza y a su vez estos recuerdos mayor cantidad de PEAs negativos que los recuerdos alegres.

Protocolo Experimental: El experimento fue realizado en un solo día. Se utilizó un diseño factorial 2x4, siendo el sexo (Mujeres y Hombres) y el adjetivo que sirvió como palabra clave (Enojado, Triste, Alegre y Ocupado) los factores.

Los sujetos completaron un consentimiento informado y luego se utilizó el POMS para evaluar su estado anímico. Finalmente, completaron el Test de Memoria Autobiográfica (Ver Materiales y Métodos) con el objetivo de reactivar el recuerdo. Se les pidió que recuerden, con la mayor cantidad de detalles posibles, un evento específico de su propio pasado de los últimos 5 años y que incluyan un lugar y un tiempo específico. Luego se les presento a los participantes uno de los siguientes cuatro adjetivos: enojado, triste, ocupado o alegre y se les dio cuatro minutos para escribir un evento de su vida relacionado a este.

Las variables dependientes analizadas en este experimento fueron: PEAs Negativos, PEAs Positivos, PEAs Neutros y una categoría llamada Otros Detalles (DS, EP, RE, RT).

Resultados: Nuevo método para analizar tanto el contenido emocional como no emocional de recuerdos autobiográficos.

Como puede observarse en la **FIG. 5A** las memorias de las mujeres tienden a ser más detalladas que las de los hombres. Un ANOVA factorial (adjetivo (enojado-triste-alegre-ocupado) x sexo (mujeres-hombres)) sobre el Total de Detalles (incluyendo todas las categorías), reveló que no hubo efecto significativo del adjetivo [$F(3, 72) = 0,83, P > 0,05$], que hubo efecto significativo del sexo [$F(1, 72) = 25,56, P < 0,01$], y que no existe interacción entre ambos factores [$F(3,72) = 1.10, P > 0.05$]. Por lo tanto, todos los análisis posteriores serán realizados por sexos separados. Este efecto ya ha sido reportado por trabajos realizados en el campo de memorias autobiográficas (Bloise y Johnson, 2007; Jaques, Conway y Cabeza, 2011; Ros y Latorre, 2010).

Se realizaron ANOVAs de una vía (adjetivo como factor) sobre cada uno de los detalles separados por sexo (Utilizando Tukey como análisis post-hoc). Un análisis no paramétrico (Kruskall-Wallis) fue realizado cuando los principios de homogeneidad y normalidad fueron violados (se realizaron comparaciones múltiples de medias de rangos como post-hoc).

Detalles analizados en los recuerdos de las mujeres.

Debido a que los principios de homogeneidad y normalidad fueron violados, un análisis no paramétrico (Kruskall-Wallis) sobre los **PEAs Negativos** fue realizado. El mismo reveló un efecto significativo de adjetivo [$H(3) = 32.24, P < 0.01$]. El análisis post-hoc reveló que los recuerdos de tristeza y enojo presentaron una cantidad significativamente mayor de PEAs

Negativos que los recuerdos de situaciones evocadas por los adjetivos ocupado y alegre. **(FIG. 6B).**

Sobre los **PEAs Positivos** un análisis no paramétrico (Kruskall-Wallis) reveló un efecto significativo de adjetivo [$H(3)=26.51, P < 0.01$]. El análisis post-hoc reveló que los recuerdos relacionados al adjetivo alegre presentaron una cantidad significativamente mayor de PEAs Positivos que los recuerdos de situaciones evocadas por los adjetivos ocupado, triste y enojado. **(FIG. 6D).**

Dado que los principios de homogeneidad y normalidad fueron violados, un análisis no paramétrico (Kruskall-Wallis) sobre los **PEAs Neutros** fue realizado. El mismo reveló un efecto significativo de adjetivo [$H(3)=19.75, P < 0.01$]. El análisis post-hoc demostró que los recuerdos evocados con el adjetivo ocupado presentaron una cantidad significativamente mayor de PEAs Neutros que los recuerdos de situaciones evocadas por los adjetivos triste, enojado y alegre **(FIG. 6F).**

Un ANOVA sobre el resto de las categorías (**Otros Detalles**) no demostró un efecto significativo de adjetivo [$F(3, 36)=2.19, P > 0.05$].

Detalles analizados en los recuerdos de los hombres.

Un ANOVA de una vía sobre los **PEAs Negativos** reveló un efecto significativo de adjetivo al momento de la reactivación [$F(3,36) = 26.92, P < 0.01$] y el análisis post-hoc reveló que los recuerdos de tristeza y enojo presentaron una cantidad significativamente mayor de PEAs Negativos que los recuerdos de situaciones evocadas por los adjetivos ocupado y alegre **(FIG. 6C).**

Dado que los principios de homogeneidad y normalidad fueron violados, un análisis no paramétrico (Kruskall-Wallis) sobre los **PEAs Positivos** fue realizado. El mismo reveló un efecto significativo de adjetivo [$H(3)=26.51, P < 0.01$]. El análisis post-hoc reveló que los recuerdos relacionados al adjetivo alegre presentaron una cantidad significativamente mayor de PEAs Positivos que los recuerdos de situaciones evocadas por los adjetivos ocupado, triste y enojo. (**FIG. 6E**).

Un ANOVA de una vía sobre los **PEAs Neutros** reveló un efecto significativo de adjetivo [$F(3,36) = 25.89, P < 0.01$]. El análisis post-hoc demostró que los recuerdos evocados con el adjetivo ocupado presentaron una cantidad significativamente mayor de PEAs Neutros que los recuerdos de situaciones evocadas por los adjetivos triste, enojado y alegre (**FIG. 6G**).

Un ANOVA sobre el resto de las categorías (**Otros Detalles**) no demostró un efecto significativo de adjetivo [$F(3,36)=2.75, P > 0.05$].

Finalmente, ANOVAs de una vía (adjetivo como factor) fueron corridos sobre los seis factores del cuestionario POMS, con el objetivo de descartar posibles influencias de los estados emocionales previos al experimento. No se demostró un efecto significativo en ninguno de los seis factores, ni en hombres ni en mujeres ($F_s < 1.34, P_s > 0.05$). En hombres, los factores depresión y amabilidad no fueron homogéneos. El análisis Kruskal-Wallis fue realizado sobre ambos factores. Los grupos no difirieron en los factores depresión [$H(3)=0.53, P > 0.05$] y amabilidad [$H(3) = 1.86, P > 0.05$].

Discusión preliminar: En síntesis, nuestra hipótesis de trabajo planteaba que las memorias con diferente valencia emocional (enojado vs alegre, por ejemplo) deberían tener distinto contenido emocional determinado por los PEAs. este experimento demostró que el

contenido emocional de los recuerdos reactivados difiere de acuerdo al adjetivo presentado (enojado, triste, ocupado o alegre). Este efecto fue revelado por clasificar los PEAs de acuerdo a su valencia emocional, demostrando que esta variación que realizamos sobre el método de Hassabis y col (2007) es apropiado para medir la valencia emocional del contenido de los recuerdos autobiográficos. Por otra parte, hubo una diferencia significativa en el total de detalles recordados si se tiene en cuenta el sexo, tal como fue reportado en estudios previos, las mujeres recordaron mayor cantidad de detalles (Bloise y Johnson, 2007; Jaques y col., 2011; Ros y Latorre, 2010).

En conclusión, este experimento sirvió para validar un método para analizar y valorar el contenido emocional de los recuerdos autobiográficos.

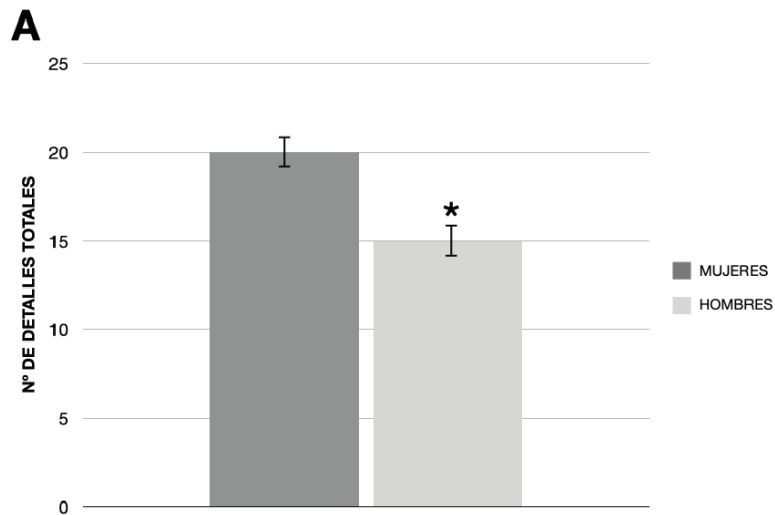


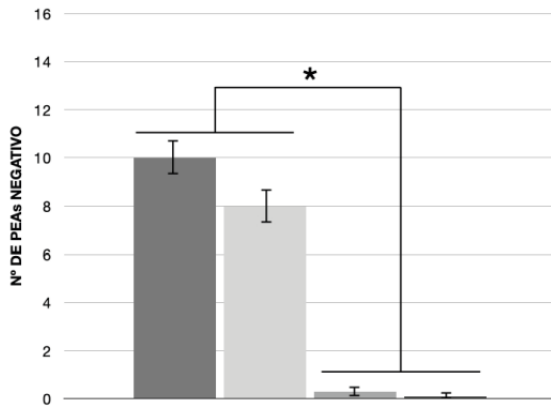
Figura 5. (A) Independientemente de los adjetivos las memorias autobiográficas de las mujeres contiene mayor cantidad de número de detalles que los hombres. Media de Detalles Totales \pm EEM. *, $p < 0.05$.

A REACTIVACIÓN (AMT)

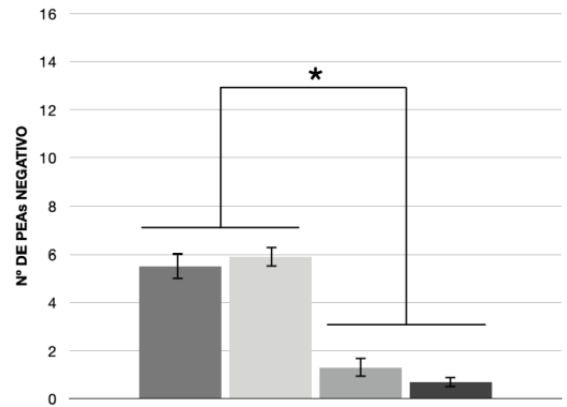
ENOJADO
TRISTE
OCUPADO
ALEGRE

■ ENOJADO
■ TRISTE
■ OCUPADO
■ ALEGRE

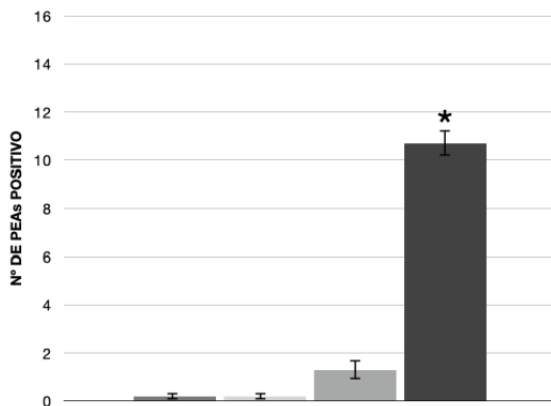
B MUJERES



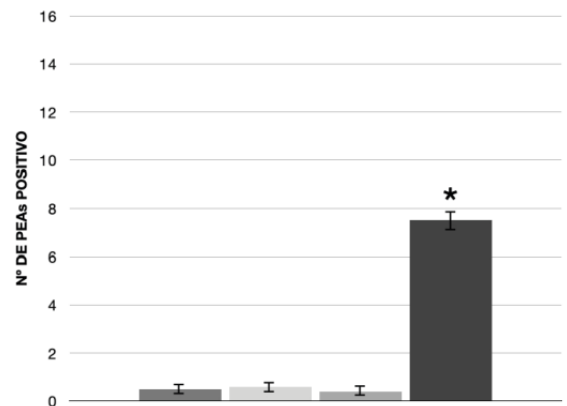
C HOMBRES



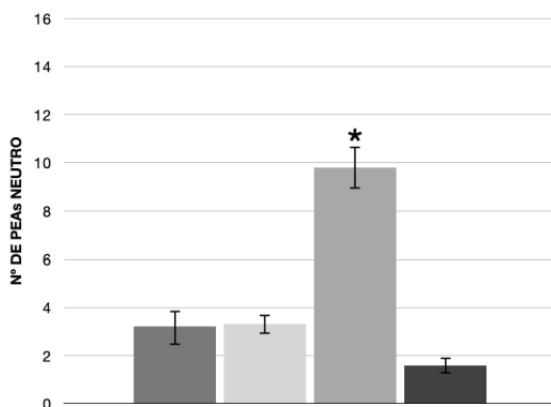
D MUJERES



E HOMBRES



F MUJERES



G HOMBRES

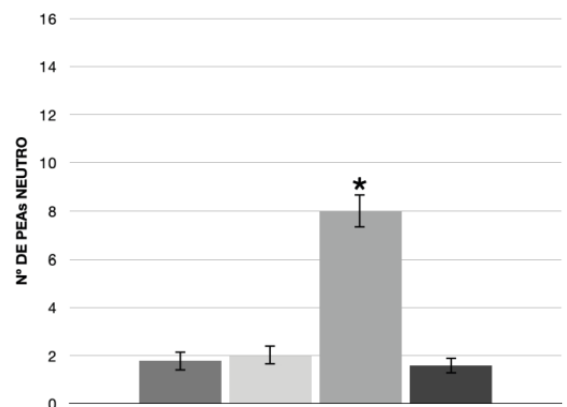


Figura 6. (A) Diseño experimental **(B-G)** Diferente número de detalles emocionales fueron observados en función del tipo de memoria reactivada por los adjetivos enojado, triste, ocupado y alegre. Media de PEAs Negativos (B y C), PEAs Positivos (D y E) y PEAs Neutros (F y G) \pm EEM. *, $p < 0,05$.

3.2.B) Objetivo 2.2: Generar dos presentaciones audiovisuales, una que permita inducir un estado emocional positivo y otra un estado neutro (control).

Experimento 2: Validación del inductor emocional positivo y del inductor no emocional (neutro).

El experimento 2 tuvo como objetivo generar un inductor emocional capaz de inducir un estado emocional positivo (que en los próximos experimentos fue utilizado como interferente de la memoria) y un inductor que genere un estado neutro. Para tal fin, fueron elaboradas dos presentaciones audiovisuales la inducción emocional positiva (presentación audiovisual) consistió en la presentación de 40 imágenes del IAPS previamente valoradas como positivas (Vila y col., 2001) durante 10 segundos cada una, en forma simultánea con la música del Danubio Azul de fondo, que también ha sido asociada previamente a una valencia positiva (Mitterschiffthaler y col., 2007). La inducción neutra (presentación audiovisual) consistió en la presentación de 40 imágenes del IAPS previamente valoradas como neutras (Vila y col., 2001) durante 10 segundos cada una, en forma simultánea con la música “Claro de Luna” de fondo, que también ha sido asociada previamente a una valencia neutra (Mitterschiffthaler y col., 2007).

Para evaluar la emocionalidad de las presentaciones audiovisuales elaboradas en nuestro laboratorio decidimos evaluar la valencia y la activación (alerta) de los inductores utilizando una escala auto-administrada llamada SAM (Ver Materiales y Métodos).

Protocolo Experimental: Este experimento fue realizado en un solo día. Se utilizó un diseño factorial 2x2, siendo el sexo (Mujeres y Hombres) y el tipo de inducción (Inducción Neutra e Inducción Emocional Positiva) los factores.

En primer lugar, los participantes completaron un consentimiento informado. Posteriormente, fueron expuestos al inductor neutro (sesión 1), luego completaron la escala SAM (con un rango de entre 1 y 9) para valorar subjetivamente el inductor en términos de valencia (1 representa el polo negativo y 9 el polo positivo) y alerta (1 representa el estado de calma o relajación, y 9 representa el estado excitado o activo). Dos minutos más tarde (sesión 2) se les presentó el inductor positivo (40 imágenes en forma simultánea con la música del Danubio Azul ambos con valencia emocional positiva) y realizaron la misma actividad realizada con el inductor neutro.

Resultados: Validación del inductor emocional positivo y del inductor neutro.

Como puede observarse en la **FIG. 7**, los participantes puntuaron el inductor positivo con valores altos comparado con el inductor neutro (cerca de 7 en promedio) tanto en la dimensión valencia como en la de alerta, confirmando la valencia emocional positiva. Además, el inductor neutro fue puntuado con valores cercanos a 5 confirmando valencia y alerta neutra.

Un ANOVA mixto cuyos factores fueron sexo (mujeres-hombres) y sesión (inducción positiva-inducción neutra) sobre la dimensión **valencia**, reveló un efecto significativo del sexo [$F(1, 19) = 9,86, P < 0,05$] (las mujeres puntuaron más alto que los hombres) y sesión [F

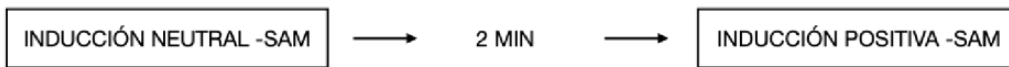
(1,19) = 39,03, $P < 0.01$] (los sujetos puntuaron el inductor positivo más alto que el neutro), pero no una interacción entre sexo y sesión [$F(1, 19) = 0,27, P > 0.5$] (**FIG. 7B**). Se realizó también una prueba t de dos colas para determinar si hombres y mujeres difieren en la evaluación de cada inductor en la dimensión valencia. Este análisis no reveló un efecto significativo de sexo sobre la dimensión valencia del inductor positivo [$t(19) = -1.49, P > 0.05$] (**FIG. 7C**) pero sí existió una diferencia significativa de sexo en la valencia del inductor neutro [$t(19) = -2.52, P < 0.05$]; las mujeres tienden a evaluar el inductor neutro con valores más positivos que los hombres (**FIG. 7D**). Finalmente, una prueba t de dos colas para muestras dependientes reveló que las mujeres difieren en su evaluación en términos de valencia, sobre los inductores [$t(9) = -4,73, P < 0,01$]; el inductor neutro fue puntuado como neutro y el positivo como positivo (**FIG. 7E**).

Un ANOVA mixto sexo (mujeres-hombres) y sesión (inducción positiva-inducción neutra) como factores sobre la dimensión **activación (alerta)**, demostró un efecto significativo de la sesión [$F(1, 19) = 38,71, P < 0,01$]. El inductor neutro fue puntuado con valores cercanos a 5 y el inductor positivo con valores más altos (**FIG. 7F**).

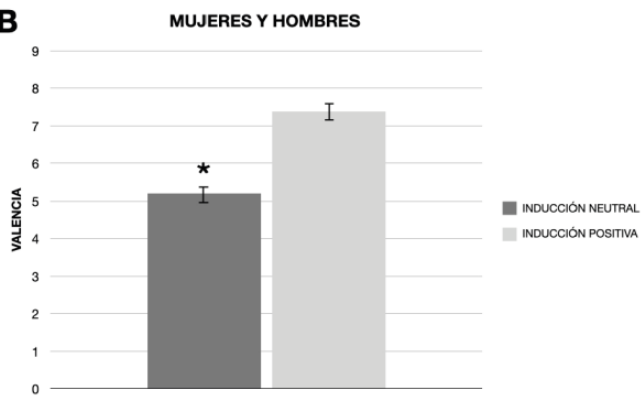
Discusión preliminar: En resumen, cuando los participantes fueron expuestos a los inductores, ellos puntuaron el inductor positivo con valores más altos comparado con el inductor neutro tanto en la dimensión valencia como en la de activación, confirmando nuestras hipótesis. Además, el inductor neutro fue puntuado con valores cercanos a 5 confirmando valencia y activación neutra. Por lo tanto, hasta aquí los experimentos en sujetos humanos hemos podido completar dos condiciones paramétricas necesarias para el desarrollo de los siguientes experimentos: a saber; 1) tener un método que nos permita cuantificar la cantidad de detalles emocionales y no emocionales presentes en el recuerdo (experimento 1) y 2)

contar con dos inductores, uno emocional positivo (que será utilizado como interferente) y otro neutro que servirá de control (experimento 2).

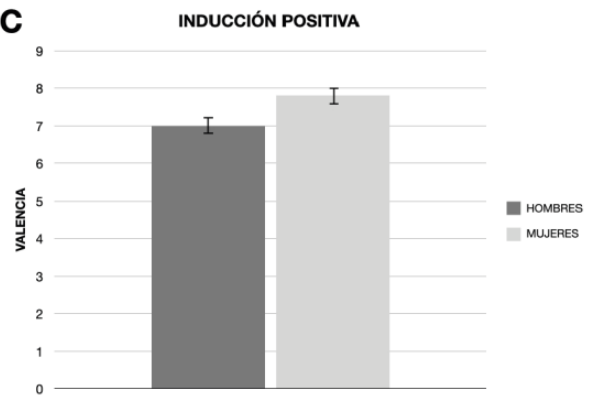
A



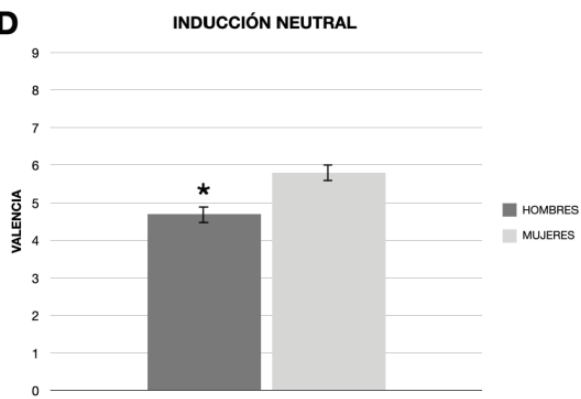
B



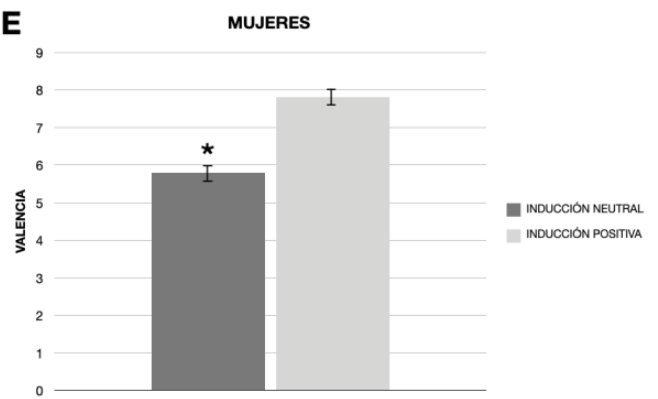
C



D



E



F

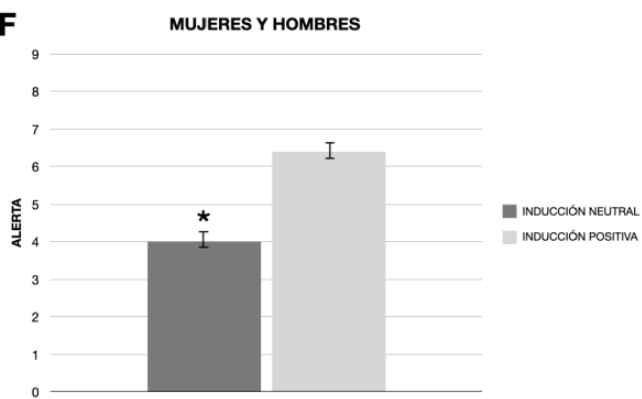


Figura 7. (A) Diseño experimental. **(B)** Con respecto a la dimensión valencia todos los participantes (mujeres y hombres juntos) califican de forma diferencial los inductores positivos y neutros. **(C)** En la dimensión valencia, hombres y mujeres no difieren cuando califican el inductor positivo. **(D)** En la dimensión valencia, hombres y mujeres difieren cuando califican el inductor neutro. **(E)** Las mujeres califican los inductores positivos y neutros de forma diferencial para la dimensión valencia. **(F)** En la dimensión activación (alerta), hombres y mujeres califican los inductores neutros con valores significativamente menos positivos que al inductor positivo. Media de valencia (B-E) y activación (F) \pm EEM. *, $p < 0.05$.

3.2.C) Objetivo 2.3. Investigar si una memoria autobiográfica de contenido emocional negativo reactivada mediante el adjetivo “ENOJADO” puede ser modificada por la presentación post-recuerdo de un inductor emocional positivo.

Experimento 3: Efecto post-reactivación de un inductor emocional positivo (presentación audiovisual) sobre una memoria autobiográfica negativa.

Este experimento fue diseñado con el objetivo de evaluar si una memoria autobiográfica de contenido emocional negativo (situación de enojo) puede ser actualizada mediante la presentación post-recuerdo de un inductor emocional positivo (presentación audiovisual). Si el recuerdo induce la desestabilización de la memoria original, la presentación de información emocionalmente positiva novedosa después de la sesión de reactivación podría reducir el contenido emocional negativo (PEAs categorizados como negativos) de la memoria a través del proceso de restabilización-reconsolidación.

Protocolo Experimental: Este experimento fue llevado a cabo en 3 días no consecutivos: Día 1 experimental (Sesión de Reactivación), día 2 Experimental (Test- 7 días

después de la Sesión de Reactivación) y día 3 experimental (Re-Test- 30 días luego de la Sesión de Reactivación). Dado que en el experimento 1 demostramos que las mujeres recuerdan mayor cantidad de detalles que hombres los análisis se realizaron separando los sexos en todos los experimentos subsiguientes en que los recuerdos fueron reactivados. Se utilizó un diseño factorial 2x3 siendo el tipo de inducción (Inducción Emocional Positiva e Inducción Neutra) y las sesiones (Reactivación, Test y Re-Test) los factores, tanto para hombres como para mujeres.

En el día 1 experimental (Sesión de Reactivación), los sujetos completaron un consentimiento informado y luego el cuestionario POMS. Los recuerdos de los participantes fueron reactivados por medio del Test de Memoria Autobiográfica (Ver Materiales y Métodos) donde se les pidió que escriban, con la mayor cantidad de detalles posibles, un evento específico de los últimos 5 años vivido de manera personal, incluyendo cuando y donde sucedió el mismo, en relación al adjetivo “**ENOJADO**” que fue utilizado como palabra clave. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir. Al terminar se les pidió que escriban nuevamente cuando sucedió el hecho y le pongan un título al mismo. Díez minutos después, la mitad de los sujetos recibió la Inducción Emocional Positiva y la otra mitad el Inductor Neutro.

El día 2 experimental (Test), 7 días después de la reactivación, los participantes completaron el cuestionario POMS y luego los recuerdos fueron reactivados nuevamente mediante la presentación del título del mismo. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir.

En el día 3 experimental (Re-Test), 30 días después de la Reactivación, los participantes completaron el cuestionario POMS y luego los recuerdos fueron reactivados nuevamente mediante la presentación del título del mismo. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir.

Las variables dependientes analizadas fueron: Detalles Totales, PEAs Totales, PEAs Negativos y Otros Detalles (DS, EP, RE, RT, PEAs Neutros, PEAs Positivos).

Resultados: La presentación de una Inducción Emocional Positiva luego del recuerdo de una memoria autobiográfica negativa redujo significativamente el contenido emocional negativo, solo en mujeres.

Como fue observado en el experimento 1, las mujeres recordaron mayor cantidad de detalles totales que los hombres en el día 1 experimental. Una prueba t para muestras independientes sobre el total de detalles demostró que las mujeres recordaron más detalles que los hombres [$t(43) = 2.37, P < 0.05$]. Por lo tanto, los análisis posteriores fueron corridos separando a los sexos. Dos grupos quedaron conformados en mujeres: Mujeres Inducción Positiva (M/IP) Y Mujeres Inducción Neutra (M/IN). Dos grupos en hombres: Hombres Inducción Positiva (H/IP) Y Hombres Inducción Neutra (H/IN).

Detalles analizados en las memorias de las mujeres.

Tal como puede observarse en la **FIG. 8** la presentación del inductor positivo luego de la reactivación de la memoria redujo significativamente el número de Detalles Totales, PEAs Totales y PEAs Negativos 7 y 30 días después del día 1 experimental. Sin embargo, cuando se compararon los grupos M/IP vs M/IN en los días 2 y 3 la diferencia solo fue hallada al analizar los PEAs Negativos.

Se realizó un ANOVA mixto inducción (Inducción Neutra e Inducción Positiva) y sesión (Sesión de Reactivación, Test y Re-Test) como factores sobre el número de **Detalles Totales**. El mismo reveló que no hubo efecto significativo de la inducción [$F(1, 21) = 0,42, P > 0,05$], tampoco un efecto significativo de la sesión [$F(2, 42) = 2,36, P > 0,05$] pero si una interacción entre ambos factores [$F(2, 42) = 5,24, P < 0,01$]. Para analizar la interacción se realizaron comparaciones planeadas. Los grupos (M/IP y M/IN) no difirieron entre sí en los días 1, 2 o 3 [$F_s < 2.24, P_s > 0.05$]. Para el grupo que recibió el inductor positivo (M/IP) hubo una reducción significativa del número de Detalles Totales entre el día 1 y 2 [$F(1,21) = 10.75, P < 0.01$] y entre el día 1 y 3 [$F(1,21) = 7.12, P < 0.05$]. En el grupo que recibió el inductor neutro (M/IN) no se observaron diferencias entre el día 1 y 2 [$F(1,21) = 1.78, P > 0.05$], tampoco entre el día 1 y 3 [$F(1,21) = 0.02, P > 0.05$]. Tal como se observa en la **FIG. 8B**, la presentación del inductor positivo luego de la reactivación de la memoria redujo significativamente el número de Detalles Totales 7 y 30 días después del día 1 experimental, pero esta diferencia no fue observada cuando se compararon los grupos M/IP vs M/IN en los días 1, 2 o 3.

Se realizó un ANOVA mixto (inducción y sesión como factores) sobre el número de **PEAs Totales** que reveló que no hubo efecto significativo de la inducción [$F(1, 21) = 0,78, P > 0,05$], si un efecto significativo de la sesión [$F(2, 42) = 3,31, P < 0,05$] y también una interacción entre ambos factores [$F(2, 42) = 7,27, P < 0,01$]. Para analizar la interacción se realizaron comparaciones planeadas. Los grupos (M/IP y M/IN) no difirieron entre sí en los días 1, 2 o 3. [$F_s < 3,37, P_s > 0,05$]. Para el grupo que recibió el inductor positivo hubo una reducción significativa del número de PEAs Totales entre el día 1 y 2 [$F(1,21) = 9.97, P < 0.01$] y entre el día 1 y 3 [$F(1,21) = 16.78, P < 0.01$]. En el grupo que recibió el inductor neutro no se observó una diferencia entre el día 1 y 2 [$F(1,21) = 2.56, P > 0.05$], tampoco entre el día

1 y 3 [$F(1,21) = 0.10, P > 0.05$]. Sobre el número de PEAs Totales (**FIG. 8D**) la presentación del inductor positivo redujo significativamente la cantidad de PEAs Totales 7 y 30 días después, sin embargo, esta diferencia no fue hallada cuando se comparó el grupo M/IP vs M/IN en los días 1, 2 y 3.

Remarcablemente, cuando analizamos los **PEAs Negativos (FIG. 8F)** no solo encontramos una diferencia dentro del grupo (para el grupo M/IP) sino también una diferencia entre los grupos M/PI y M/IN en los días 2 y 3. Un ANOVA mixto (inducción y sesión como factores) sobre el número de PEAs Negativos no reveló un efecto significativo de la inducción [$F(1, 21) = 4.01, P > 0.05$], si un efecto significativo de sesión [$F(2, 42) = 8.28, P < 0.01$] y una interacción entre ambos factores [$F(2,42) = 14.84, P < 0.01$]. Comparaciones planeadas mostraron que no hubo diferencias entre los grupos en el día 1 [$F(1, 21) = 0.28, P > 0.05$], pero si difirieron en los días 2 y 3 [$F_s > 5.62, P < 0.05$]. En el grupo que recibió el inductor positivo el número de PEAs Negativos decreció significativamente desde el día 1 al 2 [$F(1,21)=20.33, P < 0.01$], y desde el día 1 al 3 [$F(1,21)=50.16, P < 0.01$]. Este fenómeno no se observó en el grupo que recibió el inductor neutro.

Un ANOVA mixto sobre los **Otros Detalles** (PEAs positivos, PEAs Neutros, Entidades Presentes, Descripciones Sensoriales, Descripciones temporales, Relaciones Espaciales) (inducción y sesión como factores) no reveló efectos significativos.

Detalles analizados en los recuerdos de los hombres.

En hombres se realizaron ANOVAs mixtos (inducción y sesión como factores) sobre cada detalle separadamente (Detalles Totales, PEAs Totales, PEAs Negativos y Otros Detalles) que revelaron que no hay efecto significativo de la inducción [$F_s < 2.82, P_s > 0.05$],

tampoco un efecto significativo de la sesión [$F_s < 1,66$, $P_s > 0,05$] y no existe interacción entre ambos factores [$F_s < 2,05$, $P_s > 0,05$] (**FIG. 8. C, E y G**).

Por otra parte, se realizaron pruebas t para muestras independientes de dos colas sobre los seis factores del cuestionario POMS, con el objetivo de descartar posibles influencias de los estados emocionales previos al experimento. Los factores del POMS no difirieron entre los grupos (experimentales y controles) en el día 1, 2 o 3 para las mujeres ($T_s < 1,95$, $P_s > 0,05$). Solo en el factor Fatiga, en el día 3, la homogeneidad fue violada. El test Mann-Whitney indicó que los grupos no difirieron en el factor fatiga en el día 3 [$U = 40,50$, $P > 0,05$]. Los factores del POMS no difirieron entre los grupos en los días experimentales 1, 2 o 3 para los hombres ($T_s < 1,74$, $P_s > 0,05$). El estado anímico no parece explicar los resultados hallados en el experimento 3.

Finalmente y con el objetivo de determinar si la edad de los recuerdos influye en los efectos encontrados en este experimento, primeramente comparamos la edad de los recuerdos (expresados en semanas) entre hombres y mujeres, el test Mann-Whitney no reveló una diferencia significativa entre estos grupos [$U = 192,50$, $P > 0,05$]. Por otra parte, los grupos M/IP y M/IN tampoco difirieron entre sí [$U = 40,50$, $P > 0,05$]. Así mismo, los grupos H/IP y H/IN no difirieron entre sí [$U = 48,00$, $P > 0,05$].

Además, sobre la variable PEAs Negativos y en el grupo que encontramos efectos significativos del inductor positivo (M/IP) correlacionamos la edad de la memoria (expresada en semanas) con la diferencia entre el día experimental 3 y el día experimental 1 (transformación que permite mostrar el cambio en los detalles expresado en un solo valor). El

coeficiente de Spearman no reveló una correlación atendible entre las variables analizadas [$R = 0,12$].

Discusión Preliminar: Resumiendo, la presentación del inductor positivo después del recuerdo modificó el contenido emocional de la memoria autobiográfica negativa recordada en mujeres, efecto que se profundizó en el número de PEAs Negativos. Esto podría indicar que la disminución en el número de Detalles totales y PEAs Totales observados en el grupo Mujeres Inductor Positivo (M/IP), fue dependiente de la disminución del número de los PEAs Negativos. Por lo tanto, y dado que el resto de los detalles analizados no cambian durante las sucesivas sesiones, se valida el hecho de que solo el contenido emocional es modulado. Remarcablemente, podemos observar como este efecto no solo se ve una semana después, sino que a los 30 días sigue presente, sugiriendo que la memoria podría ser modificada de manera permanente. Finalmente, es probable que la ausencia de efecto del inductor positivo sobre la memoria de los hombres sea debido a que el recuerdo pudo reactivar la memoria pero no desestabilizarla y debido a ello el inductor no tuvo efecto en ninguna de las variables analizadas.

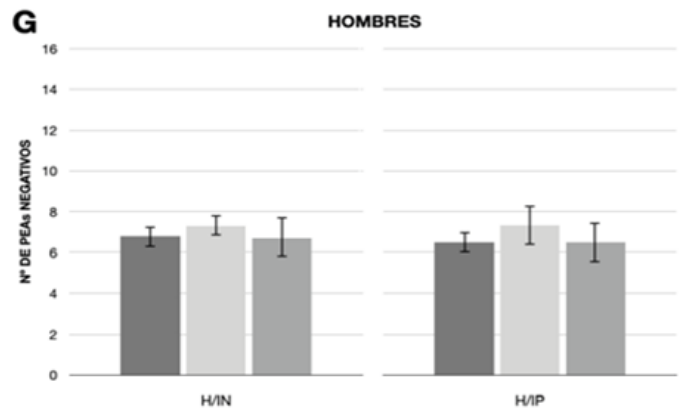
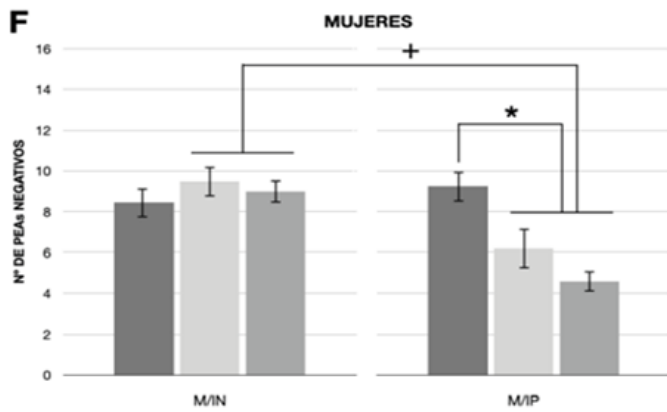
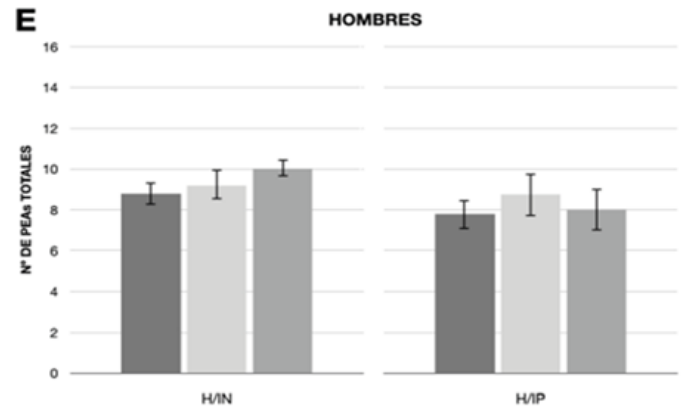
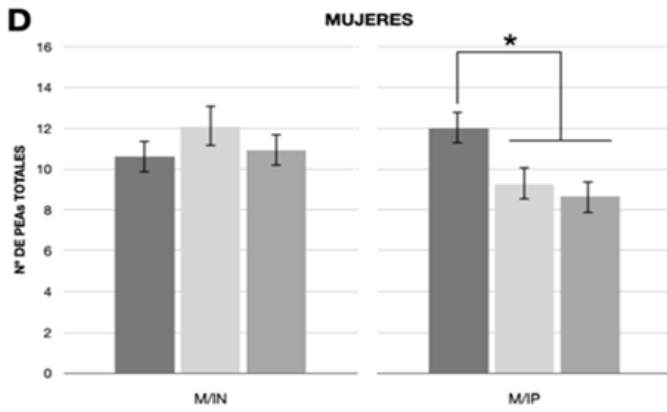
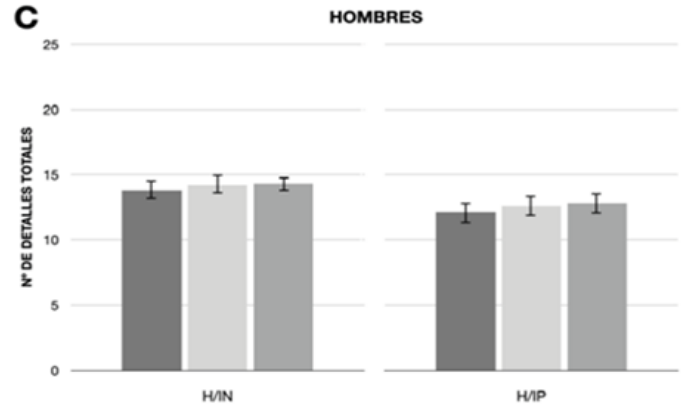
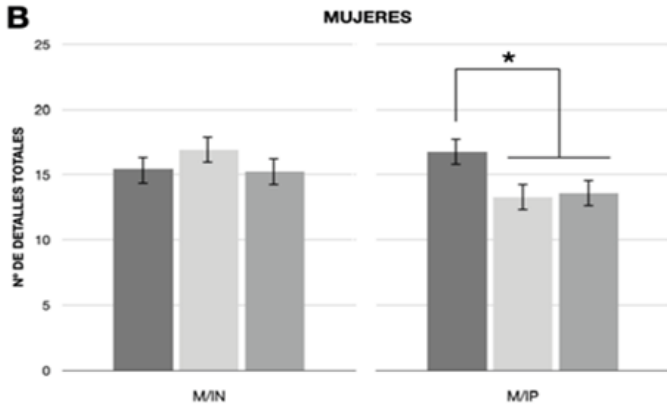
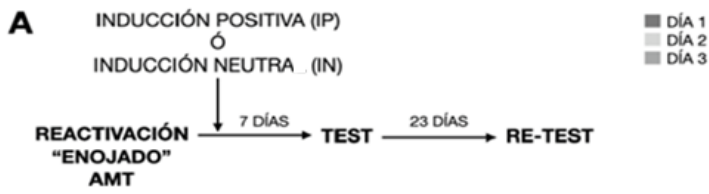


Figura 8. (A) Diseño experimental. **(B-G)** En mujeres, la presentación del Inductor Positivo redujo significativamente el número de Detalles totales (B) y de PEAs Totales (D) en las memorias recordadas el día 2 comparado con el día 1, efecto que se mantuvo el día 3. El número de PEAs Negativos (F) disminuye significativamente el día 2 comparado con el día 1, efecto que se mantiene el día 3. Los días 2 y 3 difieren de los respectivos grupos controles. Para hombres el número de Detalles Totales, PEAs Totales y PEAs Negativos, no difieren en condición alguna (C, E y G). Media de Detalles Totales (B y C) PEAs Totales (D y E) y PEAs Negativos (F y G). \pm SEM. *, $p < 0.05$.

3.2.D) Objetivo específico 2.4: Determinar si la modificación de la memoria autobiográfica negativa observada por la manipulación post-reactivación es dependiente del proceso de reconsolidación.

Experimento 4: Efecto post-reactivación de un inductor emocional positivo (presentación audiovisual) sobre una memoria autobiográfica negativa, dentro y fuera de la ventana de reconsolidación.

El presente experimento fue diseñado con el objetivo de evaluar si el efecto de la experiencia audiovisual positiva sobre la memoria autobiográfica negativa (situación de enojo) es dependiente del proceso de reconsolidación; esto es, exploramos si el efecto del inductor emocional es dependiente del tiempo (ventana de reconsolidación) y si la reactivación del recuerdo era necesaria para modificar el contenido emocional del mismo (Nader y Hardt, 2009; Duvarci y Nader, 2004; Walker y col., 2003). Además, agregamos un grupo control adicional en el que se reactiva el recuerdo, pero no se presenta el inductor emocional, con el objetivo de evaluar si el solo paso del tiempo produce algún tipo de cambio en la memoria.

Una de las características principales del proceso de reconsolidación es su duración temporal limitada. Cuando hablamos de ventana de reconsolidación nos referimos a esa característica. El cierre de esta ventana protege a la memoria de ulteriores influencias. En memorias de la vida real de tipo autobiográficas en sujetos sanos no se ha realizado hasta ahora ningún experimento que determine el cierre de la ventana de reconsolidación, sin embargo, estudios previos en memorias asociativas en humanos demuestran la existencia de un periodo de labilidad temporario inducido por el recuerdo de entre 4-6 h; luego de la cual se considera que la memoria ya está reconsolidada y es insensible a la acción de cualquier interferente (Schiller y col., 2010). Siguiendo estos datos, podemos establecer que si la memoria es reactivada y desestabilizada (como sugieren los datos del experimento 3 del presente objetivo) la inducción emocional positiva debería tener efectos a los 10 minutos (dentro de la ventana: Reactivación seguido a los 10 min. por Inducción **(R/10MIN)**) pero no así a las 6 horas (fuera de la ventana: Reactivación seguida a las 6 h por Inducción **(R/6HS)**).

Por otra parte, se sabe que una condición sine qua non para que la memoria pueda ser modificada mediante el proceso de reconsolidación es que la misma sea reactivada (y desestabilizada) (Nader y Hardt, 2009; Duvarci y Nader, 2004; Walker y col., 2003). Por lo tanto, decidimos utilizar un grupo en el que la memoria no fue reactivada y el inductor emocional fue administrado (No Reactivación/Inducción **(NR/I)**).

Finalmente, otro grupo control (Reactivación No Inducción **(R/NI)**) fue elegido simplemente para determinar como el paso del tiempo influye en memorias autobiográficas negativas de situaciones de enojo.

Protocolo Experimental: Este experimento fue llevado a cabo en dos días no consecutivos: día 1 experimental (Sesión de Reactivación), día 2 experimental (Test- 7 días después de la Sesión de Reactivación). El mismo fue realizado solo en mujeres dado que el objetivo fue determinar si el efecto del Inductor Emocional positivo es dependiente de la reconsolidación, y en los hombres el Inductor Emocional no produjo efecto alguno. Se utilizó un diseño factorial 2x4, siendo las sesiones (Reactivación y Test) y el grupo (R/6HS, NR/I, R/10MIN, R/NI) los factores.

En el día 1 experimental (Sesión de Reactivación), las participantes completaron el consentimiento informado y luego el cuestionario POMS. En los grupos que se reactiva el recuerdo se utilizó el Test de Memoria Autobiográfica para hacerlo donde se les pidió que escriban, con la mayor cantidad de detalles posibles, un evento específico de los últimos 5 años de su vida personal, incluyendo cuando y donde sucedió el mismo, en relación el adjetivo “ENOJADO” que fue utilizado como palabra clave. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir. Al terminar se les pidió que escriban nuevamente cuando sucedió el hecho y le pongan un título al mismo.

Se formaron diferentes grupos en función de la presentación del inductor audiovisual positivo: Reactivación No Inducción (**R/NI**) en cual el inductor no fue presentado luego de la reactivación, No Reactivación/Inducción (**NR/I**) en el cual el inductor fue presentado pero la memoria no fue reactivada previamente, Reactivación 10 Min (**R/10MIN**) en este grupo el interferente fue presentado 10 minutos luego de la reactivación, Reactivación Inducción 6 h (**R/6HS**) en este grupo la interferencia positiva fue presentada 6 horas después de la reactivación.

En el día 2 experimental (Test), 7 días después de la reactivación, los participantes completaron el cuestionario POMS y luego los recuerdos fueron reactivados nuevamente mediante la presentación del título del mismo. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir.

Las variables dependientes analizadas fueron: Detalles Totales, PEAs Totales, PEAs Negativos y Otros Detalles (DS, EP, RE, RT, PEAs Neutros, PEAs Positivos)

Resultados: La modificación de memorias autobiográficas negativas (situación de enojo) es dependiente del proceso de reconsolidación.

Dado que la cantidad de grupos son diferentes en el momento de la reactivación y el test (no hay reactivación para el grupo NR/I el día 1 entonces hay 3 grupos en el día 1 y 4 en el día 2) analizamos las sesiones de reactivación y test de manera independiente. Para tal fin se utilizó el ANOVA de una vía en cada caso y el post-hoc Tukey para todos los componentes de la memoria.

Como se puede observar en la **FIG.9**, la presentación del inductor emocional positivo dentro de la ventana de reconsolidación (R/10MIN) redujo el contenido de los PEAs Totales y PEAs Negativos al momento del Test. Como era de esperar, los grupos no difieren entre si al momento de la Sesión de Reactivación.

Sobre número de **Detalles Totales** el ANOVA de una vía no reveló un efecto significativo al momento de la Sesión de Reactivación [$F(2,33) = 1.49, P > 0.05$]. El ANOVA de una vía no reveló un efecto significativo al momento del Test [$F(3,45) = 2.14, p > 0.05$]. Como podemos ver en la **FIG. 9B**, al momento de la reactivación los grupos no difieren entre sí, tal

como era de esperarse. Por otra parte, al momento del Test, los grupos tampoco difieren independientemente de la condición.

Sobre el número de **PEAs Totales** el ANOVA de una vía al momento de la Sesión de Reactivación no arrojó un efecto significativo [$F(2,33) = 0.10, P > 0.05$]. Sin embargo, el ANOVA de una vía al momento del Test sí reveló un efecto significativo [$F(3,45) = 5.23, P < 0.01$]. El análisis post-hoc reveló que el grupo R/10MIN difirió significativamente de los grupos NR/I y R/NI y que no hubo diferencia significativa con el grupo R/6H ($P = 0.07$) al momento del Test (**FIG. 9C**).

Sobre los **PEAs Negativos** el ANOVA de una vía no reveló un efecto significativo al momento de la Sesión de Reactivación [$F(2,33) = 0.07, P > 0.05$]. El ANOVA de una vía sí reveló un efecto significativo al momento del Test [$F(3,45) = 9.18, P < 0.01$]. El análisis post-hoc reveló que el grupo R/10MIN difirió de los grupos controles al momento del Test. Este resultado demuestra que la inducción positiva modifica el contenido emocional negativo de la memoria cuando es presentado dentro del periodo de labialización y solo si el recuerdo es reactivado (**FIG. 9D**).

El ANOVA de una vía sobre los **Otros Detalles** (PEAs positivos, PEAs neutros, Entidades Presentes, Descripciones Sensoriales, Relaciones Espaciales) (inductor como factor) no reveló un efecto significativo de inductor al momento de la Sesión de Reactivación [$F(2,33) = 2.06, P > 0.05$]. Tampoco un efecto significativo al momento del Test [$F(3,45) = 2.25, P > 0.05$].

Se utilizó un ANOVA de una vía para analizar el estado de ánimo. Los seis factores de estado de ánimo del cuestionario POMS no difieren entre los grupos en el día 1 experimental

(Reactivación) ni en el día 2 experimental (Test) ($F_s < 0.98$, $P_s > 0.05$). En el factor fatiga el principio de homogeneidad fue violado en el día 1. El test Kruskal Wallis demostró que los grupos no difirieron en el factor fatiga [$H(2) = 0.67$, $P > 0.05$]. En el factor tensión, el principio de homogeneidad fue violado en el día 2. El test Kruskal Wallis demostró que no hubo diferencia entre los grupos en este factor [$H(3) = 0.51$, $P > 0.05$]. En el factor depresión, el principio de normalidad fue violado en el día 2. El test Kruskal Wallis demostró que no hubo diferencia entre los grupos en este factor [$H(3) = 1.07$, $P > 0.05$].

Finalmente y con el objetivo de determinar si la edad de los recuerdos influye en los efectos encontrados en este experimento, primeramente comparamos la edad de los recuerdos (expresados en semanas) entre los diferentes grupos, el test Kruskal- Wallis no reveló un efecto significativo [$H = 4,26$, $P > 0.05$].

Además, sobre la variable PEAs Negativos y en el grupo que encontramos efectos significativos del Inductor Positivo (R/10MIN) correlacionamos la edad de la memoria (expresada en semanas) con la diferencia entre el día experimental 2 y el día experimental 1 (transformación que permite mostrar el cambio en los detalles expresado en un solo valor). El coeficiente de Spearman no reveló una correlación atendible entre las variables analizadas [$R = -0,29$].

Discusión preliminar: En síntesis, hemos demostrado que el efecto encontrado en el experimento 3 pudo ser replicado y que solo el contenido emocional negativo es modificado mediante la presentación del inductor emocional positivo. Por otra parte, este experimento provee evidencias que sustentan que el efecto de modificación de los recuerdos autobiográficos depende críticamente del proceso de reconsolidación dado que en los grupos

controles típicos (NR/I, R/NI y R/6h) este efecto no fue hallado. Es decir, solo la memoria se vio modificada si el inductor positivo fue entregado dentro de la ventana de reconsolidación y si el recuerdo fue reactivado (Hardt y Nader, 2009; Duvarci y Nader, 2004; Walker y col, 2003). Es importante destacar que es en los PEAs Negativos donde se encuentra la diferencia más importante y que es debido a la reducción en estos detalles que estarían modificándose los Detalles Totales y los PEAs Totales (esto se evidencia en el hecho de que los Otros Detalles no son modificados). Finalmente debido a que trabajos anteriores que demuestran efectos sobre memorias autobiográficas de situaciones de la vida real no presentan los controles correspondientes (Schwabe y Wolf, 2009 y 2010; Kredlow y Otto, 2015; Sheldon y col, 2018) este es el primer trabajo que revela que memorias autobiográficas emocionales de sujetos sanos pueden ser modificadas y que este efecto podría depender críticamente del proceso de reconsolidación.

A

	DÍA 1	DÍA 2	
	REACTIVACIÓN	INDUCCIÓN POSITIVA	TEST
REACTIVACIÓN /NO INDUCCIÓN	X	-	X
NO REACTIVACIÓN/ INDUCCIÓN	-	X	X
REACTIVACIÓN /10 MIN INDUCCIÓN	X	X	X
REACTIVACIÓN /6 H INDUCCIÓN	X	X	X

■	REACTIVACIÓN/NO INDUCCIÓN
■	NO REACTIVACIÓN/INDUCCIÓN
■	REACTIVACIÓN/10 MIN INDUCCIÓN
■	REACTIVACIÓN/6 H INDUCCIÓN

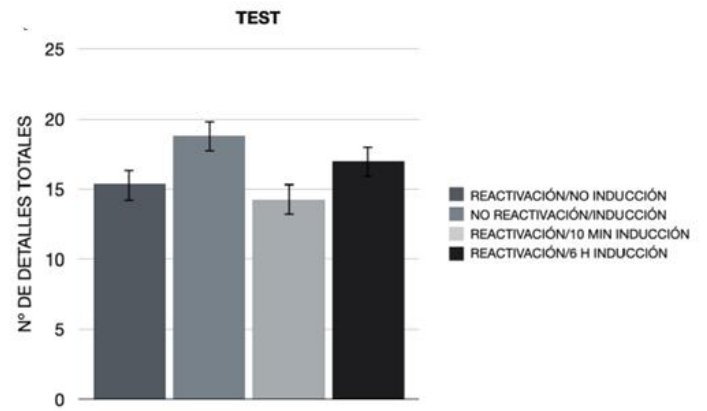
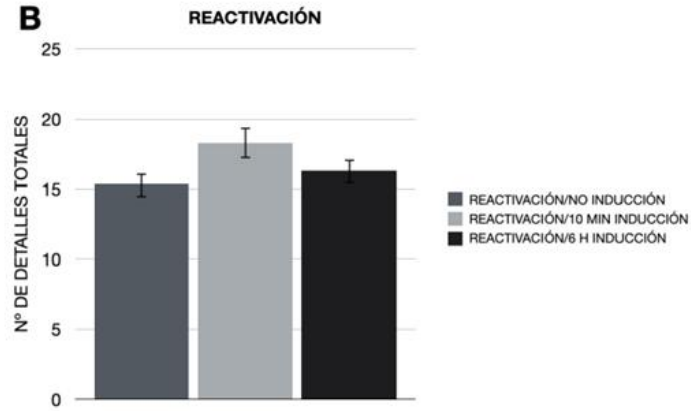
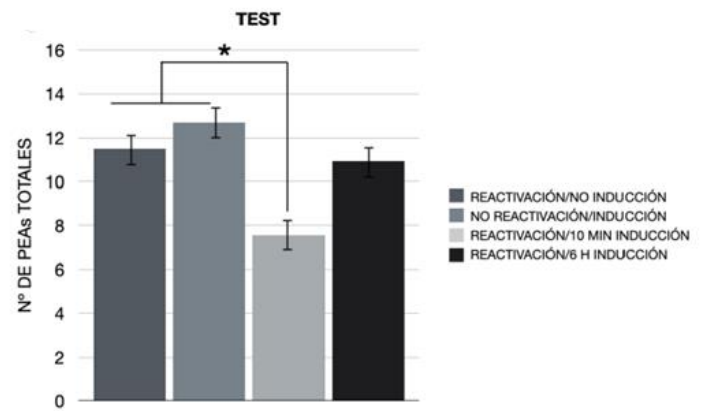
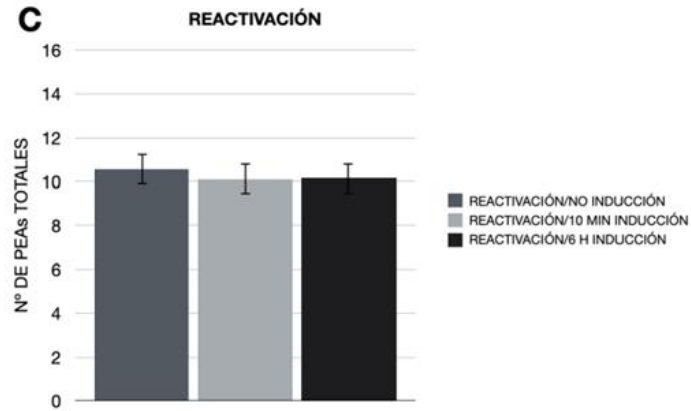
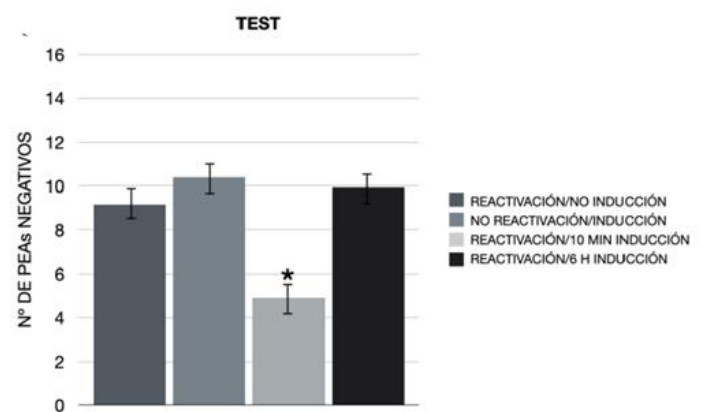
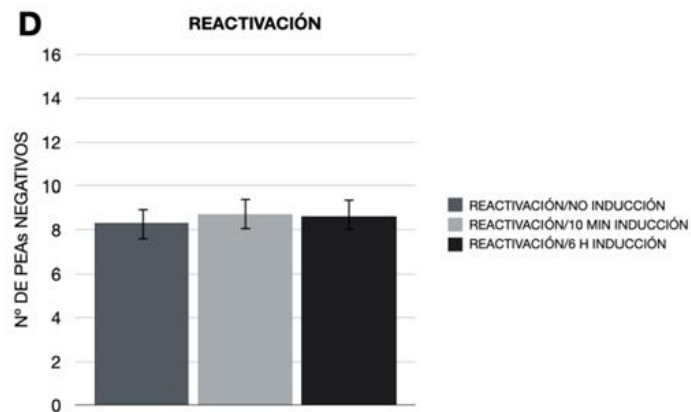
B**C****D**

Figura 9. (A) Diseño experimental. **(B-G)** La presentación del inductor positivo dentro de la ventana de reconsolidación reduce significativamente el contenido emocional de una memoria autobiográfica negativa. (B) La presentación del inductor positivo no afecta el número total de detalles (C) El inductor positivo reduce significativamente el número de PEAs Totales y (D) el número de PEAs Negativos cuando es presentado 10 min después de la reactivación comparado con el resto de los grupos en el momento del test (D). Media de número de Detalles Totales (B) Número PEAs Totales, (C) y número PEAs Negativos (D). \pm SEM. *, $p < 0.05$.

3.2.E) Objetivo específico 2.5: Investigar si una memoria autobiográfica de contenido emocional negativo reactivada mediante el adjetivo “TRISTE” puede ser modificada por la presentación post-recuerdo de un inductor emocional positivo.

Experimento 5. Influencia de un interferente positivo audiovisual, presentado después del recuerdo, sobre el contenido de una memoria autobiográfica emocional negativa de una experiencia de tristeza.

Con el objetivo de investigar si una memoria autobiográfica de contenido emocional negativo reactivada mediante el adjetivo “TRISTE” puede ser modificada por la presentación de un Inductor Emocional Positivo, se realizó el siguiente experimento. Si el recuerdo induce la labilización-reconsolidación de la memoria original la presentación del inductor positivo después de la sesión de reactivación del recuerdo de tristeza podría reducir el contenido aversivo de la memoria.

Protocolo Experimental: Este experimento fue llevado a cabo en 3 días no consecutivos: Día 1 experimental (Sesión de Reactivación), día 2 experimental (Test- 7 días

después de la Sesión de Reactivación) y día 3 experimental (Re-Test- 30 días luego de la Sesión de Reactivación). Dado que en el experimento 1 demostramos que las mujeres recuerdan mayor cantidad de detalles que hombres los análisis se realizaron separando los sexos en todos los experimentos subsiguientes en que los recuerdos fueron reactivados. Se utilizó un diseño factorial 2x3 siendo el tipo de inducción (Inducción Emocional Positiva e Inducción Neutra) y las sesiones (Reactivación, Test y Re-Test) los factores, tanto para hombres como para mujeres.

En el día 1 experimental (Sesión de Reactivación), los sujetos completaron un consentimiento informado y luego el cuestionario POMS. Los recuerdos de los participantes fueron reactivados por medio del Test de Memoria Autobiográfica (Ver Materiales y Métodos) donde se les pidió que escriban, con la mayor cantidad de detalles posibles, un evento específico de los últimos 5 años de su vida personal, incluyendo cuando y donde sucedió el mismo, en relación el adjetivo **“TRISTE”** que fue utilizado como palabra clave. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir. Al terminar se les pidió que escriban nuevamente cuando sucedió el hecho y le pongan un título al mismo. Diez minutos después, la mitad de los sujetos recibió la Inducción Emocional Positiva y la otra mitad el Inductor Neutro.

El día 2 experimental (Test), 7 días después de la reactivación, los participantes completaron el cuestionario POMS y luego los recuerdos fueron reactivados nuevamente mediante la presentación del título del mismo. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir.

En el día 3 experimental (Re-Test), 30 días después de la Reactivación, los participantes completaron el cuestionario POMS y luego los recuerdos fueron reactivados nuevamente mediante la presentación del título del mismo. Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir.

Las variables dependientes analizadas fueron: Detalles Totales, PEAs Totales, PEAs Negativos y Otros Detalles (DS, EP, RE, RT, PEAs Neutros, PEAs Positivos).

Resultados: El contenido emocional de una memoria autobiográfica negativa (situación de tristeza) puede ser actualizado mediante una inducción emocional positiva (presentación audiovisual) luego de la reactivación, solo en mujeres.

Como fue observado en los experimentos 1 y 3 del objetivo específico 2, las mujeres recordaron mayor cantidad de detalles totales que los hombres en el día experimental 1. Una Prueba t para muestras independientes sobre el total de detalles demostró que las mujeres recordaron más detalles que los hombres [$t(45)=2.37, P < 0.05$]. Por lo tanto, los análisis posteriores fueron corridos separando a los sexos. Dos grupos quedaron conformados en mujeres: Mujeres/Inducción Positiva (M/IP) Y Mujeres/Inducción Neutra (M/IN). Dos grupos en hombres: Hombres/Inducción Positiva (H/IP) Y Hombres/Inducción Neutra (H/IN).

Finalmente, dado que se incluyeron en el análisis los datos de la Sesión de Reactivación, el Test y el Re-Test, un diseño factorial 2x3 quedo conformado, siendo la inducción (Positiva, Neutra) y la sesión (Sesión de Reactivación, Test, Re-Test) los factores; esto fue así tanto para mujeres como para hombres.

Detalles analizados en las memorias de las mujeres.

Tal como puede observarse en la **FIG. 10** la presentación del inductor positivo luego de la reactivación de la memoria redujo significativamente el número de PEAs Negativos 7 y 30 días después del día 1 Experimental.

Se realizó un ANOVA mixto (Inducción y Sesión como factores) sobre el número de **Detalles Totales**, el mismo reveló que no hubo efecto significativo de la inducción [$F(1, 21) = 0,03, P > 0,05$], tampoco un efecto significativo de la sesión [$F(2, 42) = 0,09, P > 0,05$], ni una interacción entre ambos factores [$F(2, 42) = 1,54, P > 0,05$]. En la **FIG.10B** podemos observar que la presentación del inductor positivo si bien marca una tendencia a reducir los Detalles Totales, esta tendencia no fue significativa.

Se realizó un ANOVA mixto (inducción y sesión como factores) sobre el número de **PEAs Totales** revelo que no hubo efecto significativo de la inducción [$F(1, 21) = 0,09, P > 0,05$], tampoco un efecto significativo de la sesión [$F(2, 42) = 2,99, P > 0,05$] ni una interacción entre ambos factores [$F(2, 42) = 2,41, P > 0,05$]. En la **FIG. 10D** podemos observar que la presentación del Inductor Positivo si bien marca una tendencia a reducir los PEAs Totales, esta tendencia no fue significativa.

Remarcablemente, cuando analizamos los **PEAs negativos (FIG. 10F)** no solo encontramos una diferencia dentro del grupo (para el grupo M/IP) sino también una diferencia entre los grupos M/PI y M/IN en los días 2 y 3. Además en el grupo que recibió la inducción neutra, el número de detalles aumentó significativamente entre el día 1 al 3. Un ANOVA mixto (Inducción y Sesión como factores) sobre el número de PEAs Negativos no revelo un efecto significativo de la inducción [$F(1, 21) = 3,62, P > 0,05$], tampoco un efecto significativo de sesión [$F(2, 42) = 2,02, P > 0,05$], sin embargo una interacción entre ambos factores [$F(2,42)$]

= 6,33, $P < 0,01$] fue revelada. Comparaciones planeadas mostraron que no hubo diferencias entre los grupos en el día 1 [$F(1, 21) = 0,01$, $P > 0,05$], pero si difirieron en los días 2 y 3 [$F_s > 5.54$, $P_s < 0,05$]. En el grupo que recibió el inductor positivo el número de PEAs Negativos decreció significativamente desde el día 1 al 2 [$F(1,21)=9.77$, $P < 0.01$], y desde el día 1 al 3 [$F(1,21)=4.32$, $P < 0.05$]. Este fenómeno no se observó en el grupo que recibió el Inductor Neutro. Lo que se observó en el grupo que recibió el inductor neutro fue un incremento significativo en la cantidad de PEAs negativos desde el día 1 al 3 [$F(1,21)=6.61$, $P < 0.05$].

Un ANOVA mixto sobre los **Otros Detalles** (PEAs positivos, PEAs Neutros, Entidades Presentes, Descripciones Sensoriales, Descripciones Temporales, relaciones espaciales) (inducción y sesión como factores) no reveló un efecto significativo de inducción [$F(1,21)=0.55$, $P > 0.05$] tampoco un efecto significativo de sesión [$F(2,42)=0.24$, $P > 0.05$], o una interacción entre ambos factores [$F(2,42)=2.54$, $P > 0.05$].

Detalles analizados en los recuerdos de los hombres.

En hombres se realizaron ANOVAs mixtos (inducción y sesión como factores) sobre cada detalle separadamente (Detalles Totales, PEAs Totales, PEAs negativos y los Otros Detalles) que revelaron que no hay efecto significativo de la inducción [$F_s < 2,82$, $P_s > 0,05$], tampoco de la sesión [$F_s < 1,66$, $P_s > 0,05$] y no existe interacción entre ambos factores [$F_s < 2,05$, $P_s > 0,05$] (FIG. 10C, E y G).

Para analizar el estado anímico de los participantes antes de realizar las pruebas se realizaron pruebas t para muestras independientes de dos colas. Los factores del POMS no difirieron entre los grupos (experimentales y controles) en el día que recibieron los inductores para las mujeres ($P_s > 0,05$) y para los hombres ($P_s > 0,05$).

Finalmente y con el objetivo de determinar si la edad de los recuerdos influye en los efectos encontrados en este experimento, primeramente comparamos la edad de los recuerdos (expresados en semanas) entre hombres y mujeres, el test Mann-Whitney no reveló una diferencia significativa entre estos grupos [$U = 271,50$, $P > 0.05$]. Por otra parte, los grupos M/IP y M/IN tampoco difirieron entre sí [$U = 56,00$, $P > 0.05$]. Así mismo, los grupos H/IP y H/IN no difirieron entre sí [$U = 57,00$, $P > 0.05$].

Además, sobre la variable PEAs Negativos y en el grupo que encontramos efectos significativos del Inductor Positivo (M/IP) correlacionamos la edad de la memoria (expresada en semanas) con la diferencia entre el día experimental 3 y el día experimental 1 (transformación que permite mostrar el cambio en los detalles expresado en un solo valor). El coeficiente de Spearman no reveló una correlación atendible entre las variables analizadas [$R = 0,17$].

Discusión Preliminar: En síntesis, la presentación del inductor positivo después del recuerdo del evento evocado con el adjetivo “TRISTE” modifico el contenido emocional de la memoria autobiográfica negativa de estas características. Por lo tanto, y dado que el resto de los detalles analizados no cambian durante las sucesivas sesiones, se valida el hecho de que solo el contenido emocional es modulado. Es importante destacar que en el grupo de mujeres que recibió el inductor neutro (M/IN), el número de PEAs Negativos aumentó significativamente del día 1 al 3, esto podría indicar que el recuerdo de alguna manera se vio fortalecido. Podríamos sugerir también que en mujeres el inductor positivo previene este aumento. Finalmente, cabe destacar que en los hombres el recuerdo probablemente pudo reactivarse, pero no desestabilizarse y debido a ello el inductor no tuvo efecto. En conclusión,

el efecto de interferencia en memorias autobiográficas negativas no solo fue revelado para situaciones de enojo sino también de tristeza.

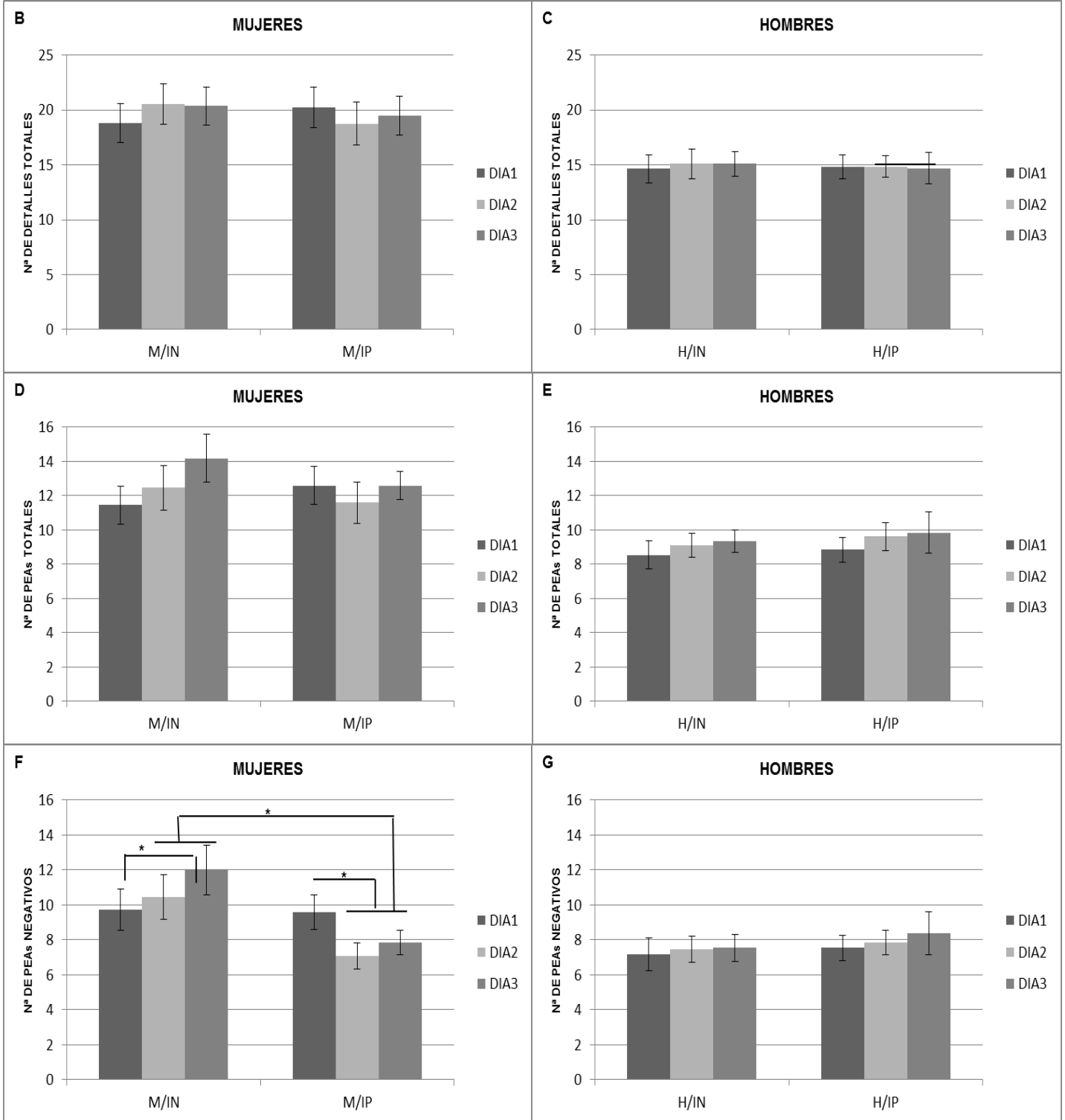
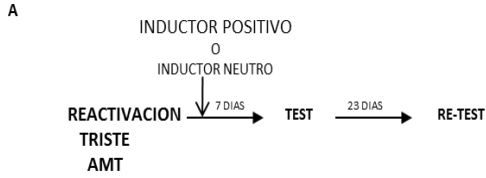


Figura 10. (A) Protocolo experimental. **(B-G)** La presentación del inductor positivo, dentro de la ventana de reconsolidación, redujo de manera significativa la cantidad de PEAs Negativos (M/IP). En cambio, en el grupo de mujeres que recibió el inductor neutro, la cantidad de PEAs Negativos aumento del día 1 al 3. Para hombres el número de Detalles totales, PEAs Totales y PEAs Negativos, no difieren en condición alguna (E, F y G). Media de Detalles Totales (B y E) PEAs Totales (C y F) y PEAs Negativos (D y G). \pm SEM. *, $p < 0.05$.

2 F) Objetivo específico 2.6: Determinar el efecto de reactivaciones múltiples sobre el efecto de un interferente positivo en la reconsolidación de memorias autobiográficas.

Experimento 6: Influencia de un protocolo de reactivaciones sucesivas sobre el efecto del interferente positivo post-reactivación.

En los experimentos 1, y 2 del objetivo específico 1 de la presente tesis hemos podido demostrar, utilizando un modelo de condicionamiento contextual de miedo en ratas (Ver Materiales y Métodos), que repetidas reactivaciones que desestabilizan el recuerdo, inducen el fortalecimiento de la traza mnémica e impiden que un agente de probada eficacia amnésica (en este caso Midazolam) interfiera el proceso de restabilización-reconsolidación. Resultados similares han sido demostrados utilizando un modelo de memorias declarativas en humanos, en el cual los participantes debían recordar listas de silabas sin sentido (Forcato y col, 2011; Forcato y col, 2013). Por nuestra parte, hasta aquí hemos podido establecer que la presentación de una inducción emocional positiva dentro de la ventana de reconsolidación, interfiere el proceso de restabilización-reconsolidación de memorias autobiográficas negativas

(situación de enojo) disminuyendo el contenido emocional de las mismas (experimento 4 del objetivo específico 2). Más aun, hemos demostrado que el efecto de interferencia sobre el proceso de reconsolidación no solo se observó sobre el recuerdo de situaciones de enojo sino también sobre el recuerdo de situaciones de tristeza (experimento 5 del objetivo específico 2). Los resultados de estos últimos experimentos nos permiten establecer que nuestro protocolo de reactivación desestabiliza efectivamente las memorias relacionadas tanto a situaciones de enojo como de tristeza, condición necesaria para estudiar el proceso de fortalecimiento. Por lo tanto, el objetivo del presente experimento fue determinar si sesiones múltiples de reactivación de una memoria autobiográfica negativa evocada mediante el adjetivo “TRISTE” inducen el fortalecimiento de este tipo de recuerdos evaluando la influencia de dichas reactivaciones sobre el efecto de un interferente positivo (presentación audiovisual) en el proceso de reconsolidación.

En el presente experimento se indujo el recuerdo de experiencias de tristeza debido a que en el experimento precedente el grupo de mujeres que reactivó una memoria triste y posteriormente recibió una inducción neutra demostró un aumento significativo del número de PEAs negativo durante el Re-Test (día 3 experimental) comparado con la Sesión de Reactivación¹ (día 1 experimental), sugiriendo que este tipo de memorias sería propenso a fortalecerse. El presente experimento solo se realizó en mujeres dado que en hombres no hemos encontrado efectos significativos de ningún tipo.

Protocolo Experimental: Este experimento fue llevado a cabo en 4 días experimentales no consecutivos: día 1 experimental (Reactivación 1), día 2 experimental (Reactivación 2, 48 h después de la Reactivación 1), día 3 experimental (Reactivación 3, 96 h

después de la Reactivación 1) y día experimental 4 (Test, 7 días después de la Reactivación 1).

En el día 1 experimental, los sujetos completaron el consentimiento informado y una batería de pruebas (ver en Materiales y Métodos). Los recuerdos de los participantes fueron reactivados por medio del Test de Memoria Autobiográfica (Ver Materiales y Métodos), donde se les pidió que escriban, con la mayor cantidad de detalles posibles, un evento específico vivido en los últimos 5 años incluyendo cuando y donde sucedió el mismo, en relación el adjetivo "TRISTE". Los participantes tuvieron 4 minutos para escribir. Al terminar se les pidió que escriban nuevamente cuando sucedió el hecho y le pongan un título al mismo.

Aleatoriamente se formaron 3 grupos: **Grupo Control:** En el día 1 Experimental (Reactivación 1) se reactivó la memoria y 7 días más tarde se realizó el Test. En este grupo los días experimentales 2 y 3 fueron omitidos. **Grupo 1R:** En el día 1 experimental el recuerdo se reactivó y 10 minutos después, se les presentó la inducción emocional positiva., 7 días más tarde (día 4 experimental) se realizó el Test. En este grupo los días experimentales 2 y 3 fueron omitidos. **Grupo 3R:** En el día 1 experimental (Reactivación 1) la memoria se reactivó. En el día experimental 2 ,48 h después la memoria fue reactivada mediante la presentación del título del recuerdo (Reactivación 2). En el día 3 experimental, 96 h después de la primera reactivación, se realizó la Reactivación 3 mediante la presentación del título del recuerdo y 10 minutos después los participantes recibieron la inducción emocional positiva. En el día 4 experimental, 7 días más tarde de la sesión de Reactivación 1, se realizó el Test.

Con el objetivo de complejizar y perfeccionar nuestro modelo, en este último experimento se reemplazó la escala POMS por una batería de pruebas (Ver Materiales y

Métodos) y además de evaluar el contenido informacional de las memorias autobiográficas se evaluaron medidas subjetivas en el momento de escribir los recuerdos: Valencia Negativa, Valencia Positiva, Intensidad, Grado de Re-vivencia y Ansiedad.

Resultados: El protocolo utilizado de reactivaciones múltiples indujo una reducción gradual de la valoración negativa de los recuerdos tristes principalmente manifiesta en la disminución de los PEAs Negativos y en las variables subjetivas de emocionalidad evaluadas.

Presentaremos dos líneas de análisis, uno que denominamos Análisis Entre Grupos (Diseño Factorial 3x2) donde compararemos los tres grupos establecidos (Grupo Control, Grupo 1R y Grupo 3R) en las sesiones que pueden ser comparados, (Reactivación 1 y Test).

Por otra parte, en lo que denominamos Análisis Intra-Grupos presentamos solo el grupo 3R, para analizar cómo se comportan las variables en estudio a lo largo de las 3 Reactivaciones y el Test.

En primer lugar serán presentados los resultados de las variables escritas y luego de las variables de las escalas subjetivas.

Variables escritas:

Análisis Entre Grupos: (Grupo 1R vs Grupo 3R vs Grupo Control).

Como puede observarse en la FIG. 11 (B, C y D) en las variables escritas analizadas (Detalles Totales, PEAs Totales y PEAs Negativos) se puede observar una reducción significativa en la cantidad de detalles entre la Reactivación 1 y el Test, en los Grupos 1R y 3R. En estas variables, el grupo control no presenta cambios.

Un ANOVA mixto (grupo y sesión como factores) sobre el número de **Detalles Totales (FIG. 11B)** no reveló un efecto significativo de grupo [$F(2, 28) = 0,34, P > 0,05$], si un efecto significativo de sesión [$F(1, 28) = 22,47, P < 0,01$] y una interacción entre ambos factores [$F(2,28) = 4,16, P < 0,05$]. Comparaciones planeadas mostraron que no hubo diferencias entre los grupos en el día experimental 1 como era de esperarse. Al momento del Test (día experimental 4) los análisis intra-grupo demostraron una reducción significativa para los grupos 1R y 3R entre el día 1 experimental y el Test, no así el Grupo Control.

Un ANOVA mixto (grupo y sesión como factores) sobre el número de **PEAs Totales (FIG. 11C)** no reveló un efecto significativo de grupo [$F(2, 28) = 0,45, P > 0,05$], si un efecto significativo de sesión [$F(1, 28) = 5,72, P < 0,05$] y una interacción entre ambos factores [$F(2,28) = 4,14, P < 0,05$]. Comparaciones planeadas mostraron que no hubo diferencias entre los grupos en el día 1. Al momento del test el Grupo 1R difirió del Grupo Control, pero esta diferencia no llegó a ser establecida con el grupo 3R, ni entre el Grupo 3R y el Grupo Control. Los análisis intra-grupo demostraron una reducción significativa para el Grupo 1R entre el día 1 y el Test. En el grupo 3R hay una marcada tendencia ($P = 0,06$) a que los PEAs Totales disminuyan entre el día 1 y el Test, no así el Grupo Control.

Un ANOVA mixto (grupo y sesión como factores) sobre el número de **PEAs Negativos (FIG. 11D)** no reveló un efecto significativo de grupo [$F(2, 28) = 0,60, P > 0,05$], si un efecto significativo de sesión [$F(1, 28) = 28,96, P < 0,01$] y una interacción entre ambos factores [$F(2,28) = 5,15, P < 0,05$]. Comparaciones planeadas mostraron que no hubo diferencias entre los grupos en el día 1 experimental. Al momento del Test, el Grupo 3R presentó una cantidad significativamente mayor de PEAs Negativos que el Grupo 1R; pero no una diferencia con el Grupo Control, este último también presenta mayor cantidad de detalles que el Grupo 1R. Los

análisis intra-grupo demostraron una reducción significativa para los grupos 1R y 3R entre el día 1 y el Test, no así el Grupo Control.

Análisis Intra-Grupo: Solo grupo 3R

Como puede observarse en la **FIG. 11 (E, F y G)**, en las variables escritas analizadas vemos una reducción significativa entre la Reactivación 1 y el Test en los Detalles Totales, los PEAs Totales y los PEAs Negativos. En los PEAs Negativos además observamos una disminución significativa entre la Reactivación 1 y la Reactivación 2.

Un ANOVA mixto (sesión como único factor) sobre los **Detalles Totales (FIG. 11E)** reveló un efecto significativo [$F(3, 33), 4,50, P < 0,05$]. El análisis post-hoc Tukey reveló que el grupo presenta una disminución significativa entre la Reactivación 1 y el Test, pero entre la Reactivación 1 y la Reactivación 2 (0,052) y la Reactivación 1 y la Reactivación 3 (0,06) solo se revela una tendencia marcada.

Un ANOVA mixto (sesión como único factor) sobre los **PEAs Totales (FIG.11F)** reveló un efecto significativo [$F(3, 33), 3,47, P < 0,05$]. El análisis post-hoc Tukey reveló que el grupo presenta una disminución significativa entre la Reactivación 1 y el Test.

Un ANOVA mixto (sesión como único factor) sobre los **PEAs Negativos (FIG. 11G)** reveló un efecto significativo [$F(3, 33), 5,84, P < 0,01$]. El análisis post-hoc Tukey reveló que el grupo presenta una disminución significativa entre la Reactivación 1 y la Reactivación 2 y la Reactivación 1 y el Test. Además el grupo presenta una marcada tendencia a diferir entre la Reactivación 1 y la Reactivación 3.

Finalmente y con el objetivo de determinar si la edad de los recuerdos influye en los efectos encontrados en este experimento, primeramente comparamos la edad de los recuerdos (expresados en semanas) entre los diferentes grupos, el test Kruskal- Wallis no reveló un efecto significativo [$H = 1,31$, $P > 0.05$].

Además, sobre la variable PEAs Negativos y en los grupos que encontramos efectos significativos del Inductor Positivo (1R+IND 3R) correlacionamos la edad de la memoria (expresada en semanas) con la diferencia entre el Test y el día experimental 1 (transformación que permite mostrar el cambio en los detalles expresado en un solo valor). El coeficiente de Spearman no reveló una correlación atendible entre las variables analizadas para el grupo 1R+IND [$R = -0,09$] tampoco para el grupo 3R [$R = 0,27$].

Discusión preliminar sobre las variables escritas presentes en el recuerdo

Los resultados del último experimento de esta serie pueden dividirse en dos partes teniendo en cuenta el tipo de análisis estadístico realizado. Por un lado, el análisis de comparaciones entre los grupos (Grupo 1R, 3R y Control) en los que se consideró la Reactivación 1 (día experimental1) y el Test (día experimental 4). En este análisis podemos observar que el contenido informacional de una MA TRISTE muestra una reducción significativa de los Detalles totales, PEAs totales y PEAs Negativos el día del Test con respecto a la Reactivación 1. Este efecto se observó independientemente de que el grupo haya experimentado la inducción emocional positiva después de la primera reactivación (Grupo 1R) o después de la Reactivación 3 (Grupo 3R). Es decir, tanto el protocolo de interferencia del proceso de reconsolidación por un inductor emocional positivo después del

primer recuerdo como un protocolo de reactivaciones repetidas per se fueron capaces de reducir el contenido emocional negativo del recuerdo de una experiencia triste.

Estos resultados contradicen nuestra hipótesis ya que lo esperado era que el grupo 3R que reactivó tres veces la memoria antes de recibir la inducción positiva mostrara una resistencia o insensibilidad al efecto del interferente por un posible fortalecimiento de la traza. Incluso y debido a los resultados previos esperábamos que los detalles, principalmente los negativos, podrían incrementarse entre una sesión y otra. Cabe destacar que este protocolo de reactivaciones repetidas difiere del utilizado en el experimento 5 en el cual las reactivaciones se realizaron con un intervalo de 7 días.

Por otro lado, se realizaron análisis intra-grupo solo en el Grupo 3R en los que se consideraron todas las sesiones en que los participantes reactivaron sus recuerdos. Teniendo en cuenta el contenido informacional de los recuerdos de una MA Triste tanto los Detalles Totales como los PEAs Totales mostraron una reducción significativa después de tres sesiones de reactivación, mientras que los PEAs Negativos muestran una reducción significativa ya en la Reactivación 2 comparada con la Reactivación 1. Estos resultados muestran que múltiples reactivaciones llevan a una disminución de las variables escritas, principalmente en su componente emocional (PEAs Negativos).

A								
	DIA1	DIA2	DIA3	DIA4	DIA5	DIA6	DIA7	DIA8
CTL	REACT							TEST
1R	REACT+IND							TEST
3R	REACT		REACT		REACT+IND			TEST

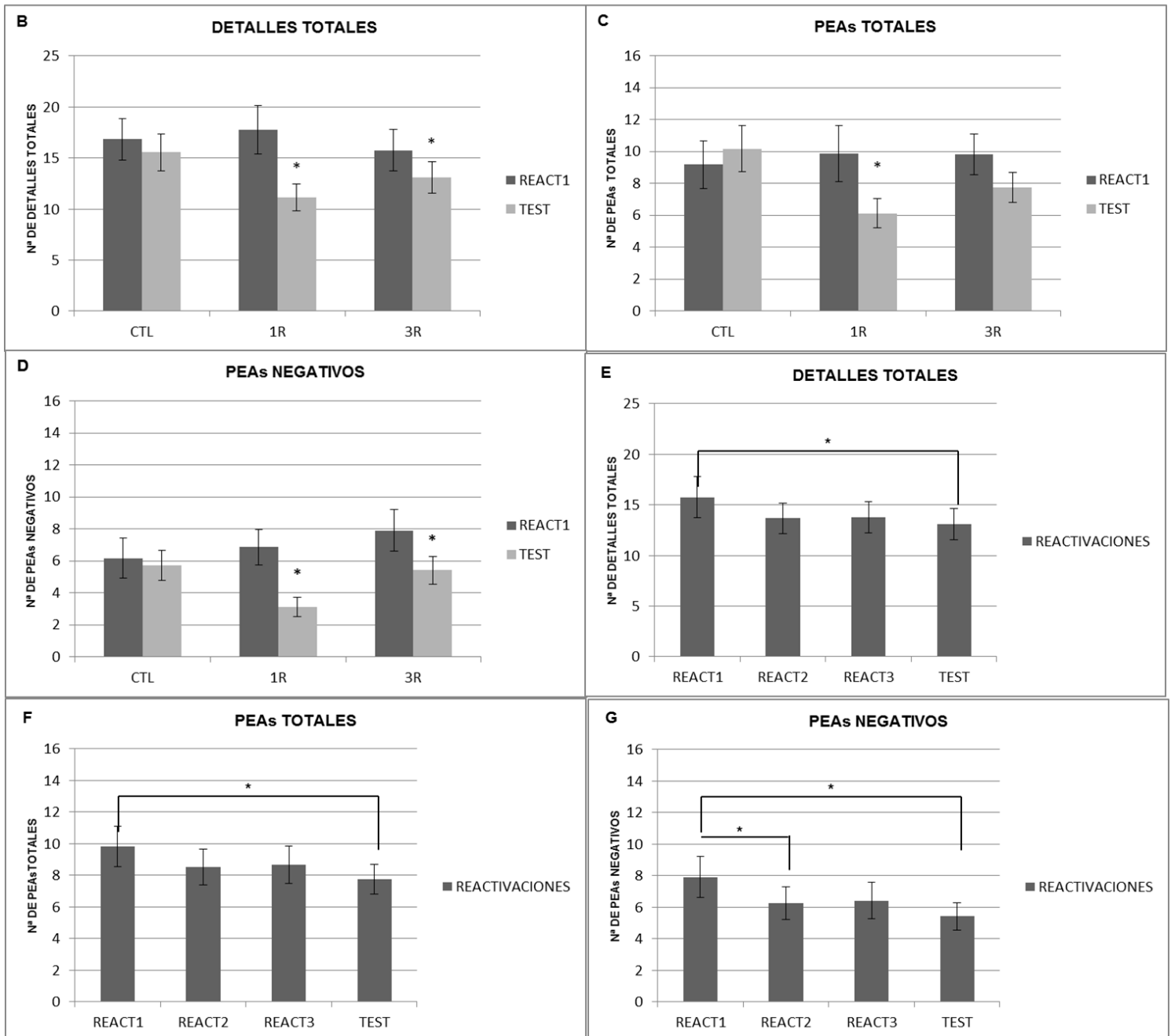


Figura 11. (A) Protocolo Experimental. (B-G) Los resultados indicaron que para las variables escritas (B-D) podemos ver cómo tanto el grupo 3R como el grupo 1R los detalles disminuyen entre el día experimental 1 (Reactivación 1) y el Test, mientras que el grupo control no presenta cambios significativos. Por otra parte, en las *comparaciones intra grupo* (E-G), observamos una reducción entre el día experimental 1 y el Test. Sin embargo, si bien en los Detalles Totales hay una tendencia a que esta reducción ya sea observada en el día de la Reactivación 2, es en los PEAs Negativos donde esta disminución resulto significativa.

Variables Subjetivas:

Debido a que los datos de algunas escalas no presentaban una distribución normal, se decidió transformar los datos y trabajar con las diferencias entre los días experimentales.

Análisis Entre Grupos: (Grupo 1R vs Grupo 3R vs Grupo Control).

En el presente experimento se restó al test el día 1. Por lo tanto, una disminución en la variable se ve indicado en el grafico por números en negativo y un aumento de la variable por números en positivo.

ANOVAs de una vía fueron corridos para cada una de las variables subjetivas (Valencia Negativa, Intensidad, Revivencia y Ansiedad). En ninguno de los casos se encontró una diferencia significativa entre los grupos ($P_s > 0,05$). Es decir, los grupos no difieren entre sí. Una inspección visual de los gráficos **B, C, D y E** de la **FIG: 12**, tanto de los datos sin transformar como de los datos transformados nos permiten inferir una reducción de los grupos entre el día 1 y el Test.

Debido a que el principio de normalidad fue violado, el análisis no paramétrico Kruskal-Wallis fue realizado sobre la Valencia Positiva. El mismo no reveló una diferencia significativa entre los grupos [$H(2) = ,33, P > 0,05$].

A diferencia de las variables escritas aquí el grupo control (CTL) tiene una leve reducción en muchas de las variables subjetivas complicando la interpretación de los datos.

Análisis Intra-Grupo: (Solo Grupo 3R).

En presente experimento se restó a los días 2, 3 y 4 el día 1. Por lo tanto, una disminución en la variable se ve indicado en el grafico por números en negativo y un aumento de la variable por números en positivo.

ANOVAs de medidas repetidas (sesión como único factor) sobre las variables Valencia Negativa, Valencia Positiva, Intensidad y Ansiedad no revelaron efectos significativos [$P_s > 0,05$].

Debido a que el principio de normalidad fue violado, el análisis no paramétrico Friedman ANOVA fue realizado sobre la variable Revivencia. El mismo no reveló una diferencia significativa entre los grupos [$\text{ChiSqr.}(2) = 1,42 P > 0,05$].

Una inspección visual de los datos no transformados (**FIG. 12 F, G, H, I**), junto con el resultado de que los grupos no son diferentes entre sí, nos permite pensar que se produce un cambio en cada una de las variables subjetivas Valencia Negativa, Intensidad, Revivencia y Ansiedad que podría manifestarse en el día 2 en las tres primeras variables, produciéndose un cambio gradual en la variable Ansiedad.

Discusión Preliminar sobre las variables subjetivas

En los análisis Entre-Grupos las variables de la escala visual análoga (*Valencia Negativa, Intensidad, Re-vivencia y Ansiedad*) se comportaron de manera diferente a las escritas, se manifiesta un cambio entre la Reactivación 1 y el Test pero no puede ser atribuible a un grupo en particular, sugiriendo que en estos casos también el grupo control podría estar disminuyendo. Sugiriendo que el solo paso del tiempo deterioraría la memoria en estas variables.

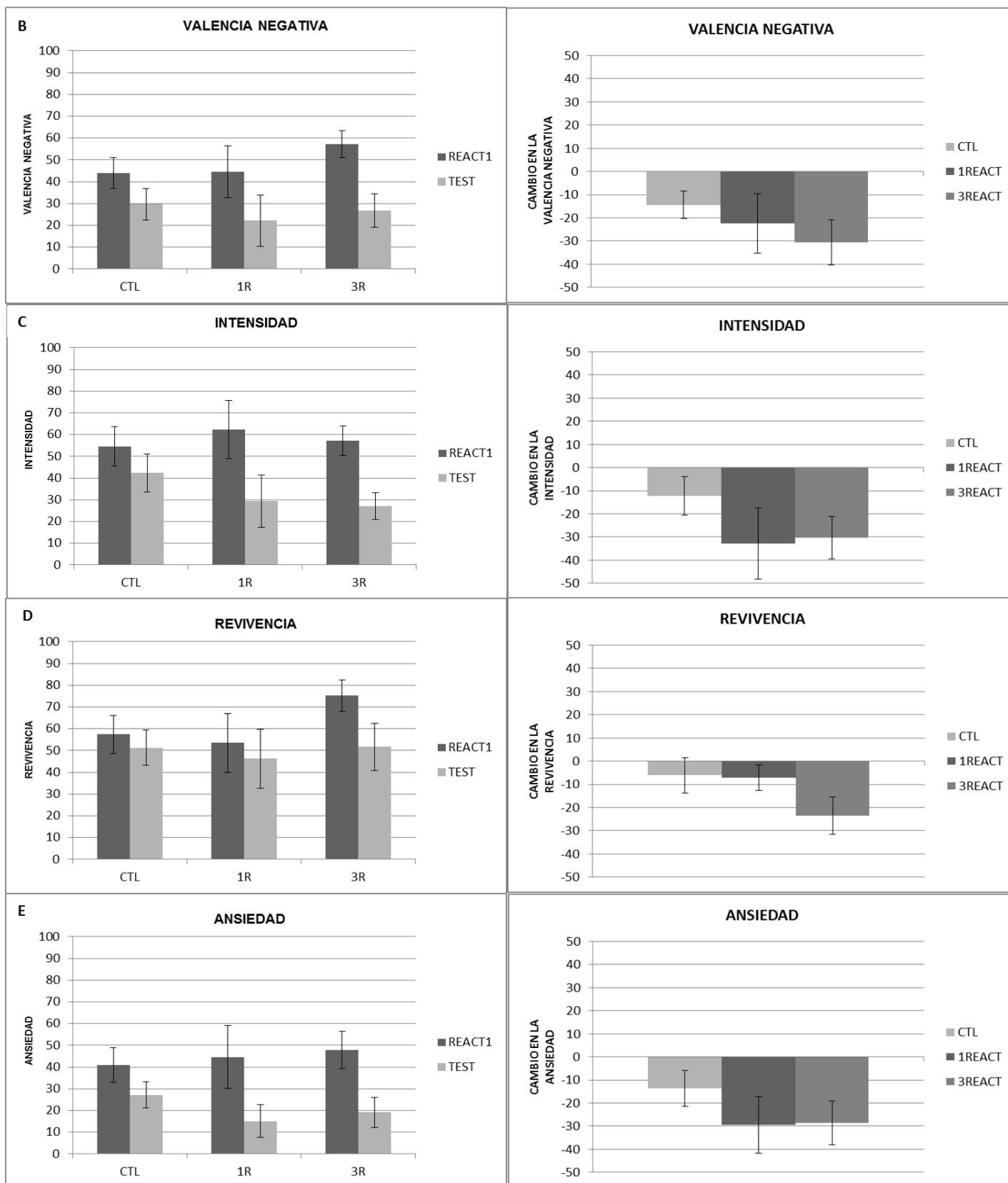
Por otra parte, los resultados de los análisis Intra-Grupo (Solo el grupo 3R) de las variables que corresponden a la escala visual análoga (*Valencia Negativa, Intensidad y Re-vivencia*) indican una disminución que aparentemente se manifiesta en el día 2 y se mantiene hasta el test, mientras que la variable ansiedad disminuye de manera más progresiva.

En su conjunto, los resultados del último experimento, en contra de nuestra hipótesis que predecía que múltiples reactivaciones separadas por 48 h volverían la memoria autobiográfica en estudio resistente a los efectos del interferente positivo, sugieren que el protocolo utilizado de reactivaciones repetidas podría inducir una reducción gradual de los recuerdos principalmente manifiesta en los PEAs Negativos y en las variables subjetivas señaladas *Valencia Negativa, Intensidad, Revivencia y Ansiedad*, no presentando cambios la Valencia Positiva.

	DIA1	DIA2	DIA3	DIA4	DIA5	DIA6	DIA7	DIA8
CTL	REACT							TEST
1R	REACT+IND							TEST
3R	REACT		REACT		REACT+IND			TEST

DATOS NO TRANSFORMADOS

DIFERENCIA ENTRE EL DIA 1 Y EL TEST



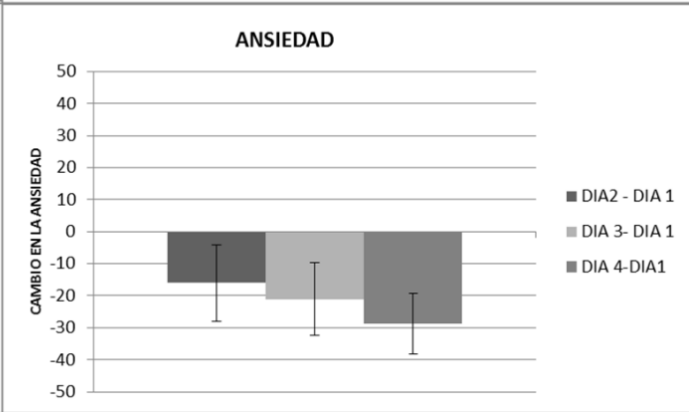
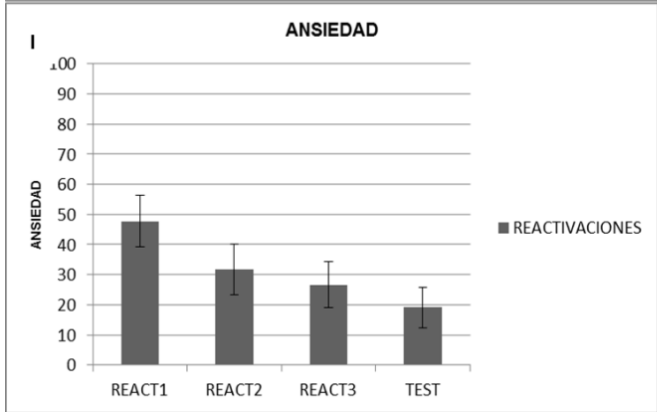
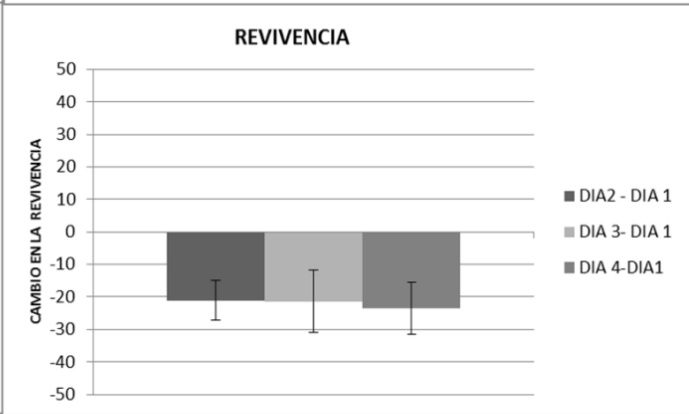
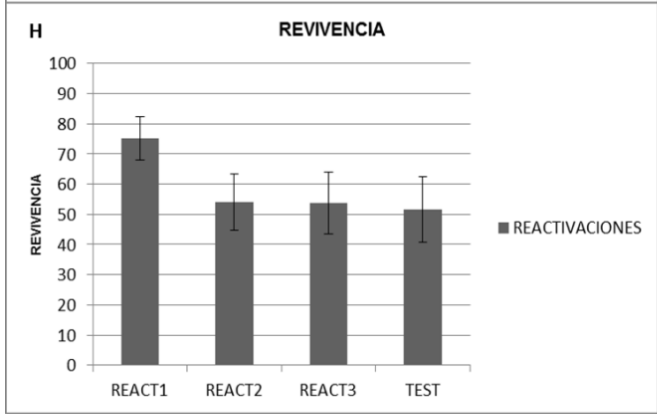
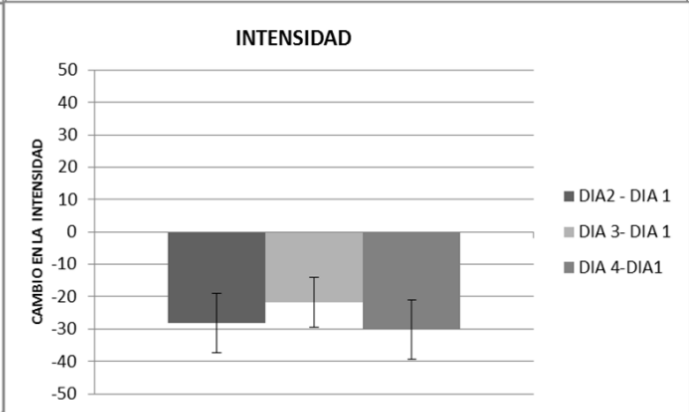
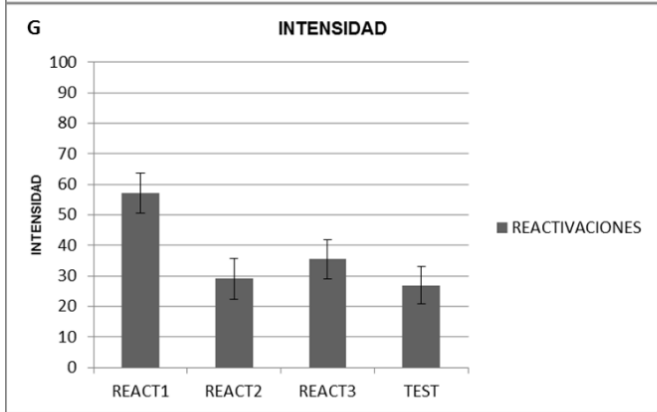
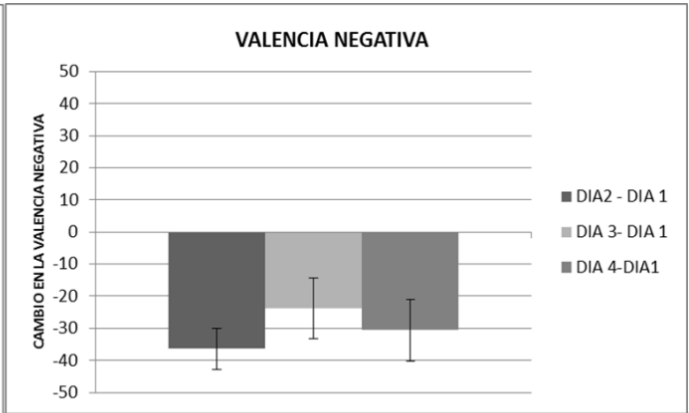
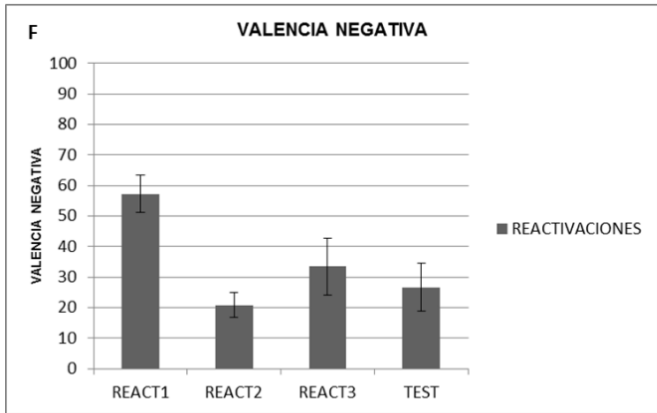


Figura 12. (A). Protocolo Experimental. **(B-I)** Variables subjetivas. En los análisis Entre-Grupos las variables de la escala visual análoga (*Valencia Negativa, Intensidad, Re-vivencia y Ansiedad*) se manifiesta un cambio entre la Reactivación 1 y el Test pero no puede ser atribuible a un grupo en particular, sugiriendo que en estos casos también el grupo control podría estar disminuyendo (B-E). Por otra parte, los resultados de los análisis Intra-Grupo (Solo el grupo 3R) de las variables que corresponden a la escala visual análoga (*Valencia Negativa, Intensidad y Re-vivencia*) indican una disminución que aparentemente se manifiesta en el día 2 y se mantiene hasta el test, mientras que la variable ansiedad disminuye de manera más progresiva (F-I).

4) DISCUSIÓN

De la presente tesis emergen dos líneas de resultados. Por una parte, en el objetivo específico 1 utilizando un paradigma de condicionamiento de miedo contextual en ratas, hemos podido demostrar lo siguiente: a) reactivaciones repetidas de una memoria de miedo contextual, separadas por un intervalo de 48 h, inducen una memoria resistente a la desestabilización-reconsolidación después del recuerdo y por lo tanto insensible a los efectos de MDZ ya descritos; b) para que la memoria de miedo contextual se torne resistente mediante reactivaciones sucesivas, es necesario que estas reactivaciones den lugar necesariamente al proceso de desestabilización-reconsolidación; c) DCS administrada antes de la última sesión de reactivación facilitó la ocurrencia del proceso de desestabilización de una memoria de miedo contextual de 7 días sujeta a 3 reactivaciones previas restableciendo la susceptibilidad del trazo a los efectos de MDZ sobre el proceso de reconsolidación.

Por otra parte, en el objetivo específico 2 realizado en humanos, primero demostramos que el método para reactivar una MA negativa utilizado (AMT) puede desestabilizar este tipo de memorias (tanto de enojo como de tristeza) y las torna susceptibles a ser modificadas en su contenido emocional por la presentación de información audiovisual positiva novedosa después del recuerdo. Luego, hemos demostrado que esta modificación solo se da si la memoria es reactivada y la inducción emocional se realiza dentro de una ventana temporal limitada, datos que sugieren que la modificación esta mediada por el proceso de reconsolidación. De hecho, el efecto se mantuvo incluso luego de un mes. Finalmente, los resultados del último experimento sugieren que el protocolo utilizado de reactivaciones repetidas de una MA triste separadas por un intervalo de 48 h diseñado con el fin de generar

una memoria resistente , indujo una reducción gradual de la valencia emocional negativa y de las variables subjetivas de emocionalidad evaluadas en dicha memoria.

En trabajos anteriores hemos demostrado la manera en que memorias de miedo contextuales en ratas pueden ser modificadas mediante el proceso de reconsolidación, utilizando Midazolam (MDZ) un agonista parcial gabaérgico de corta duración, como agente amnésico (Bustos y col., 2006; 2009; 2010; Piñeyro y col., 2014). Por lo tanto, los experimentos del objetivo específico 1 fueron diseñados con el fin de investigar de qué manera este tipo de recuerdos pueden fortalecerse. En este sentido, el experimento 1 fue realizado para determinar si múltiples reactivaciones tornan a una memoria de miedo contextual insensible al típico efecto amnésico que MDZ administrado post-reactivación, fenómeno que podría indicar fortalecimiento de la traza. Por otra parte, los experimentos 2A y 2B, se realizaron para determinar si el proceso de desestabilización es necesario para que múltiples reactivaciones tornen a la memoria resistente a los efectos de MDZ. Finalmente, el experimento 3 fue diseñado con el fin de facilitar el proceso de labilización en este tipo de memoria resistente y tornarla así sensible a los efectos amnésicos de MDZ. Para alcanzar este objetivo, investigamos la influencia de D-cicloserina (DCS), un agonista parcial de receptores glutamatérgicos del tipo NMDA, administrada antes de la última sesión de reactivación.

En el experimento 1 los animales fueron divididos en 2 grupos experimentales Grupo 1R y Grupo 3R. El día 1 todos los animales fueron condicionados al contexto utilizando el esquema descrito en materiales y métodos. El Grupo 3R recibió 3 sesiones de reactivación separadas entre sí por un intervalo de 48 h y el Grupo 1R fue sometido a una sola sesión de reactivación el 7 días después del condicionamiento. Inmediatamente después de la última

sesión de reactivación ambos grupos recibieron una inyección intraperitoneal (i.p.) de SAL o MDZ. Ambos grupos fueron sometidos a un test 24 h después en el contexto condicionado donde se evaluó la respuesta de congelamiento como índice de la memoria de miedo. Los resultados obtenidos demuestran que MDZ administrado después de la última sesión de reactivación no afectó la reconsolidación de la memoria de miedo en el grupo expuesto a múltiples sesiones de reactivación (3R-MDZ) mientras que este efecto interferente fue evidente solo en el grupo sometidos a una sola sesión de reactivación (1R-MDZ). Estos resultados sugieren que múltiples reactivaciones tornan a la memoria resistente al típico efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación de la memoria de miedo y es probable que dicha resistencia sea debido a un efecto de fortalecimiento del trazo mnémico. Estos resultados están en concordancia con estudios que demuestran el efecto de múltiples reactivaciones sobre la sensibilidad de la traza a la acción de otros interferentes (Inda y col., 2011; Lee, 2008; Fukushima y col, 2014; Forcato y col., 2011; Forcato y col., 2013 Wichert y col., 2013a, 2013b).

Los siguientes experimentos (2A y 2B) fueron diseñados con el fin de determinar si la fase de labilización del proceso de reconsolidación esta críticamente implicada en la generación de una traza insensible al efecto interferente de MDZ post-reactivación, inducida por reactivaciones repetidas. En el experimento 2A testamos si la mera reactivación que no desestabiliza la memoria, afecta el efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación de la memoria. Para tal fin, se utilizó una sesión de reactivación corta que se sabe que previene la desestabilización (Bustos y col., 2006). En el día experimental 1 los grupos fueron entrenados como fue descrito previamente. Tres y cinco días después las ratas del grupo RC (reactivación corta) fueron sucesivamente expuestas al contexto previamente asociado por 90

s. Los animales del grupo 1R fueron devueltos a sus cajas de alojamiento sin recibir ninguna manipulación. Siete días después (día experimental 4) del entrenamiento ambos grupos fueron re-expuestos por 3 min (sesión de reactivación) al contexto e inmediatamente recibieron (i.p) SAL o MDZ. Un día después, las ratas fueron re-localizadas en el contexto en que fueron condicionadas y la respuesta de congelamiento fue evaluada (Test). Como era de esperar, ambos grupos (RC y 1R) administrados con MDZ mostraron una reducción significativa de los niveles de congelamiento durante el test en comparación a los tratados con SAL. En resumen, MDZ interfirió la reconsolidación de la memoria de miedo en animales sometidos a múltiples evocaciones que no permitieron desestabilizar la memoria (reactivaciones cortas de 90 s). Por lo tanto, sesiones de reactivación que no inducen la desestabilización de la traza previenen la resistencia al efecto interferente de MDZ sobre la reconsolidación. En otras palabras, para generar una memoria resistente al efecto interferente de MDZ es necesario que la memoria sea desestabilizada y no simplemente reactivada y evocada (como sería el caso de las reactivaciones cortas), resultados que van en la misma línea de trabajos realizados previamente (Forcato y col, 2009; Frenkel y col, 2006; Pedreira y col, 2004). Más aún, en un trabajo realizado en humanos, Forcato y col (2013) demostró que para que múltiples reactivaciones tornen resistente una memoria es necesario que la memoria esté correctamente desestabilizada y no simplemente reactivada. Por otra parte, estudios previos demostraron que la administración de Anisomisina (un inhibidor de la síntesis de proteínas de probada eficacia amnésica) después de una sesión de reactivación de 1 min no afectó la respuesta de miedo (Suzuki y col., 2004; Lee y col., 2008). Más aún, Lee y col., (2008) reportaron que un periodo corto de re-exposición es insuficiente para producir la degradación proteica necesaria para desestabilizar la memoria existente.

Por otro lado, ha sido reportado que la activación de los canales de calcio voltaje dependiente tipo L (L-type voltage-gated calcium channel (LVGCC)) es un evento necesario para que se induzca el proceso de desestabilización en las memorias reactivadas (Suzuki y col., 2008; Flavell y col., 2011; de Oliveira Alvares y col., 2013). De hecho, ya ha sido reportado que Nimodipina (NMD), un antagonista de este tipo de canales, administrado antes de la reactivación, previene el efecto amnésico que MDZ ejerce sobre la memoria (de Oliveira Alvares y col., 2013). El objetivo del experimento 2B fue confirmar, mediante el bloqueo de los canales de calcio, si la desestabilización es un proceso crítico en el desarrollo de una memoria resistente a los efectos amnésicos de MDZ sobre el proceso de reconsolidación. Con el fin de responder al objetivo planteado, se formaron 4 grupos experimentales: SAL-SAL, SAL-MDZ, NMD-SAL y NMD-MDZ. En el día 1 Experimental, todas las ratas fueron condicionadas. Tres y cinco días después, 30 min antes de una sesión de reactivación (3 min), los grupos SAL-SAL y SAL-MDZ, fueron inyectados con solución salina, mientras que a los grupos NMD-SAL y NMD-MDZ se les administró NMD. Siete días después del entrenamiento, los grupos fueron re-expuestos al contexto durante 3 min e inmediatamente fueron administrados con solución salina (SAL-SAL, NMD-SAL) o MDZ (SAL-MDZ, NMD-MDZ). Un día después, todos los grupos fueron testeados en el contexto condicionado. Los resultados revelan que las ratas inyectadas con NMD previo a las reactivaciones y luego tratadas con MDZ (NMD-MDZ) mostraron una reducción en la conducta de congelamiento en relación al resto de los grupos. Por lo tanto, inferimos que Nimodipina bloquea la destabilización de la memoria de miedo inducida y previene la resistencia de la traza al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación.

En síntesis, los resultados indican que sucesivas reactivaciones cortas y el bloqueo farmacológico de la desestabilización no afectan el efecto de interferencia que MDZ ejerce en el proceso de reconsolidación, indicando que el efecto de resistencia depende de sucesivas reactivaciones que logren desestabilizar el recuerdo, lo que sugiere que la desestabilización es un proceso indispensable para que las memorias se tornen resistentes, es decir, se fortalezcan. Por lo tanto, una memoria solo se torna resistente luego de reactivaciones sucesivas que logren desestabilizar el trazo mnémico. Por otra parte, nuestros resultados van en consonancia con aquellos que han demostrado que NMD bloquea la desestabilización en el proceso de reconsolidación (de Oliveira Alvares y col, 2013) y en línea con aquellos trabajos que postulan que la mera reactivación y la evocación de los recuerdos no son condiciones suficientes para que el trazo mnémico pueda ser modificado por algún tipo de interferencia, en nuestro caso los efectos interferentes de MDZ (Forcato y col, 2009; Frenkel y col, 2005; Pedreira y col, 2004). Finalmente, los presentes resultados coinciden con un trabajo que plantea que para que el recuerdo se fortalezca mediante reactivaciones múltiples y se torne resistente a agentes amnésicos es necesario que la memoria sea desestabilizada y no solamente evocada (Forcato y col, 2013).

En un estudio previo hemos determinado que D-cicloserina (DCS), un agonista parcial de los receptores NMDA, administrado previo a la reactivación facilita el proceso de desestabilización en una memoria resistente a los efectos de MDZ sobre el proceso de reconsolidación (Bustos y col., 2010). Ha sido señalado que uno de los mecanismos implicados en el proceso de desestabilización de la memoria es la activación de los receptores NMDA, ya que el bloqueo de los mismos en amígdala, antes de la sesión de re-exposición, generó resistencia a los efectos amnésicos de Anisomicina, inhibidor de síntesis de proteínas,

administrado post re-exposición (Ben Mamou, 2006). En relación a estos resultados, se sugiere que la activación de los receptores NMDA, antes de la reactivación de la memoria, promovería la fase de desestabilización. La predicción lógica de esta asunción es que la activación de receptores glutamatérgicos, por la administración de DCS, podría facilitar la vulnerabilidad a la acción interferente de MDZ después de la re-exposición en memorias resistentes. Está bien documentado que DCS actuando a través del sitio de reconocimiento a glicina, insensible a estrictina, del complejo R-NMDA, facilita la neurotransmisión glutamatérgica (Rouaud y Billard, 2003). Como observamos previamente, las memorias de los grupos que recibieron reactivaciones múltiples permanecieron inmunes a los efectos amnésicos de MDZ cuando fue administrado después de la última sesión de reactivación. El actual experimento fue diseñado con el fin de facilitar la labilización de una memoria resistente a los efectos de MDZ. Para alcanzar este objetivo investigamos la influencia de DCS en memorias resistentes al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación. Los animales fueron asignados a dos grupos experimentales (1R y 3R) y sometidos al mismo tratamiento que el experimento 1. Siete días después del entrenamiento, 30 min antes de la sesión de reactivación los animales de ambos grupos (1R y 3R) recibieron DCS o SAL. Inmediatamente después, fueron administrados con SAL (1R-SAL-SAL, 1R-DCS-SAL, 3R-SAL-SAL, 3R-DCS-SAL) o MDZ (1R-SAL-MDZ, 1R-DCS-MDZ, 3R-SAL-MDZ). Un día después, todos los grupos fueron testeados en el contexto condicionado. Los resultados indican una reducción de la respuesta de congelamiento en los grupos 1R-SAL-MDZ, 1R-DCS-MDZ y 3R-DCS-MDZ. Estos datos sugieren que la administración DCS antes de la sesión de reactivación facilitó la ocurrencia del proceso de desestabilización, debido a la activación de los receptores glutamatérgicos, de una memoria de miedo contextual de 7 días

sujeta a 3 reactivaciones previas, restableciendo la susceptibilidad del trazo a los efectos de MDZ sobre el proceso de reconsolidación.

En un intento de trasladar algunos de nuestros resultados en memorias de miedo contextuales a sujetos humanos es que decidimos realizar los siguientes 6 experimentos del objetivo específico 2. Los dos primeros, fueron realizados para establecer las condiciones paramétricas esenciales de nuestro estudio con el objetivo de tener un método para analizar el contenido emocional y no-emocional de los recuerdos (experimento 1) y determinar la efectividad de nuestros inductores emocionales y no-emocionales (experimento 2). Los experimentos 3, 4 y 5 se realizaron para investigar de qué manera pueden modificarse los recuerdos autobiográficos y determinar si, al igual que en memorias contextuales de miedo, una experiencia emocional positiva novedosa luego de la reactivación puede modificar este tipo de recuerdos a través del proceso de reconsolidación, tal como fue reportado en un estudio previo de nuestro laboratorio en animales (Ferrer y col., 2016). Finalmente, en el experimento 6 investigamos si reactivaciones sucesivas de una MA negativa fortalecen este tipo de recuerdos autobiográficos. Precisamente, al igual que los experimentos en ratas, nos interesó saber si múltiples reactivaciones fortalecen el recuerdo y lo tornan resistentes a los efectos interferentes de una inducción emocional positiva sobre el proceso de reconsolidación.

En el experimento 1, con el fin de validar un nuevo método que permita discriminar el contenido emocional y no-emocional de los recuerdos, se les pidió a los participantes que recuerden y posteriormente escriban un evento específico relacionado con uno de 4 adjetivos (ENOJADO, TRISTE, FELIZ u OCUPADO), que haya experimentado personalmente durante los últimos 5 años con la mayor precisión y cantidad de detalles posibles. Aclarando cuando y donde sucedió el mismo. Dispusieron de 4 min para escribirlo. Posteriormente, se evaluaron

los detalles tanto episódicos (entidades presentes, referencias al lugar y al tiempo, descripciones sensoriales, en este experimento categorizados como, Otros Detalles) como los detalles emocionales (pensamientos, emociones y acciones clasificados como neutros, positivos o negativos). Los resultados mostraron que los grupos que recordaron situaciones de tristeza y enojo presentaron mayor cantidad de detalles emocionales negativos en comparación con el resto de los grupos. Así mismo, el grupo que reactivó el recuerdo de felicidad fue el que más detalles emocionales positivos manifestó, mientras que el grupo que escribió situaciones neutras presentó mayor cantidad de detalles neutros. Estos resultados permiten concluir que el método que utilizamos es sensible para discriminar la emocionalidad de los detalles presentes en los recuerdos. Los métodos anteriores que fueron utilizados para evaluar este tipo de memorias habían considerado generalmente los siguientes detalles: entidades presentes, detalles sobre tiempo y lugar, pensamientos/emociones/acciones (PEAs) y descripciones sensoriales (Hassabis y col., 2007; Kredlow y Otto., 2015; Schwabe y Wolf, 2009, 2010; Squire y col., 2010). Sin embargo, ninguno de los anteriores métodos había categorizado a los PEAs de acuerdo a su valencia emocional (i.e. negativos, neutros o positivos). En síntesis, en este experimento realizamos la adaptación del método utilizado por Hassabis, Kumaran, Vann y Maguire (2007) específicamente categorizando los PEAs en positivos, negativos y neutros. Otro resultado importante de este experimento, es que las mujeres recuerdan mayor cantidad de detalles totales que los hombres; esto resulta interesante porque es ampliamente reportado entre quienes estudian este tipo de recuerdos que las mujeres recuerdan más hechos negativos y mayor cantidad de detalles en eventos emocionales que los hombres (Bloise y Johnson, 2007; Jaques y col, 2001; Davis, 1999; Fujita y col, 1991; Pohl, Bender y Lachmann, 2005; Ros y Latorre, 2010, Seidlitz y Diener, 1998 para una revisión ver Andreano y Cahill, 2009).

El experimento 2, tuvo como objetivo generar un Inductor Emocional Positivo y un Inductor Neutro. Para tal fin, cada participante recibió una presentación audiovisual neutra (40 imágenes en simultaneo con el tema musical Claro de Luna, ambos asociados a una valencia emocional neutra) y posteriormente una escala (rango de entre 1 y 9) para valorar subjetivamente el inductor en términos de valencia (1 representa el polo negativo y 9 el polo positivo) y alerta (1 representa el estado de calma o relajación, y 9 representa el estado excitado o activo). Dos minutos más tarde, se les mostró la presentación audiovisual positiva (40 imágenes en forma simultánea con la música del Danubio Azul, ambos con valencia emocional positiva) y realizaron la misma actividad realizada con el inductor neutro. Los participantes puntuaron el inductor positivo con valores altos comparado con el inductor neutro (cerca de 7 en promedio) tanto en la dimensión valencia como en la de alerta, confirmando la valencia emocional positiva. Además, el Inductor Neutro fue puntuado con valores cercanos a 5 confirmando valencia y alerta neutra. Por lo tanto, a partir de la realización de este experimento contamos con un inductor que induce estados emocionales positivos y con un inductor que no genera estados emocionales (neutro).

El propósito del experimento 3, fue indagar el efecto que nuestro Inductor Emocional Positivo tiene sobre una memoria MA negativa relacionada a una situación de enojo previamente reactivada. Con este fin, los participantes fueron divididos en 4 grupos experimentales. Como fue observado en el experimento 1, las mujeres recordaron mayor cantidad de detalles totales que los hombres en el día 1 experimental. Una prueba t para muestras independientes sobre el total de detalles demostró que las mujeres recordaron más detalles que los hombres [$t(43) = 2.37, P < 0.05$]. Por lo tanto, los análisis posteriores fueron corridos separando a los sexos. Dos grupos quedaron conformados en mujeres: Mujeres

Inducción Positiva (M/IP) y Mujeres Inducción Neutra (M/IN). Dos grupos en hombres: Hombres Inducción Positiva (H/IP) Y Hombres Inducción Neutra (H/IN). En el día 1 experimental, la memoria de los participantes fue reactivada con la presentación del adjetivo “ENOJADO” y 10 min después recibieron el Inductor Emocional Positivo o el Inductor Neutro dependiendo del grupo experimental. En el día 2 experimental (7 días después del día 1) la memoria fue nuevamente reactivada (Test 1). En el día 3 experimental (30 días después del día 1) las memorias fueron nuevamente reactivadas (Test 2). Los resultados indican una disminución significativa de los detalles emocionales negativos en las memorias del grupo M/IP tanto en el Test 1 como en el Test 2, comparado con el grupo M/IN, permaneciendo intacto el contenido episódico. Resultados similares fueron hallados en memorias asociativas de miedo, donde la expresión emocional de la memoria fue deteriorada mediante la administración de propanolol dentro de la ventana de reconsolidación y el contenido no-emocional declarativo permaneció intacto (Kindt y col, 2009; Soeter y Kindt, 2010, 2011). Notablemente, este efecto permaneció incluso luego de 30 días. Sin embargo, este resultado fue observado solo en mujeres. Una explicación posible es que en los hombres la memoria haya sido reactivada pero el recuerdo no se haya desestabilizado; en consecuencia la memoria podría estar activa pero incapaz de incorporar nueva información bajo las condiciones presentes. Teniendo en cuenta nuestros resultados, proponemos que cierto grado de re-experiencia, en términos emocionales, es una condición necesaria para la desestabilización de la memoria. Entre aquellos que estudian recuerdos autobiográficos, es ampliamente reportado que las mujeres recuerdan más hechos negativos y mayor cantidad de detalles en eventos emocionales que los hombres (Bloise y Johnson, 2007; Jaques y col, 2001; Davis, 1999; Fujita y col, 1991; Pohl, Bender y Lachmann, 2005; Ros y Latorre, 2010, Seidlitz y Diener, 1998 para una revisión ver Andreano y Cahill, 2009). Además, esta

diferencia genérica ha sido reportada en el tratamiento del Estrés Post Traumático. De hecho las Terapias Cognitivas Comportamentales como el tratamiento de Desensibilización y Reprocesamiento por Movimientos Oculares fueron más efectivos en mujeres que en hombres (Karatzias y col, 2007; Tarrier y col, 2000). Tal vez los hombres tienen una capacidad reducida para revivir este tipo de experiencias. Es probable que recordar más detalles (como podemos observar en nuestros resultados) esté relacionado con revivir el evento recordado. Futuros experimentos deberán investigar si modificando las condiciones de la sesión de reactivación se puede disparar el proceso de desestabilización en hombres. Por lo tanto, estos resultados permiten inferir que el inductor positivo redujo significativamente el contenido emocional negativo interfiriendo el proceso inducido posteriormente al recuerdo de una memoria autobiográfica negativa, solo en mujeres.

El experimento 4 (realizado solo en mujeres ya que no fueron encontrados efectos en hombres en el experimento precedente), fue diseñado con el objetivo de evaluar si el efecto de la experiencia audiovisual positiva sobre la memoria autobiográfica negativa (situación de enojo) es dependiente del proceso de reconsolidación; esto es, exploramos si el efecto del inductor emocional es dependiente del tiempo (ventana de reconsolidación) y si la reactivación del recuerdo era necesaria para modificar el contenido emocional del mismo (Nader y Hardt, 2009; Duvarci y Nader, 2004; Walker y col., 2003). Además, agregamos un grupo control adicional en el que se reactiva la memoria, pero no se presenta el inductor emocional para evaluar si existe cambio debido al paso del tiempo en este tipo de memorias. Una de las características principales del proceso de reconsolidación es su duración temporal limitada. Cuando hablamos de ventana de reconsolidación nos referimos a esa característica. El cierre de esta ventana protege a la memoria de ulteriores influencias. En memorias de tipo

autobiográficas de la vida real, no se ha realizado hasta ahora ningún experimento que determine el cierre de la ventana de reconsolidación. Sin embargo, estudios previos en memorias asociativas en humanos demuestran la existencia de un periodo de labilidad temporario inducido por el recuerdo de entre 4-6 hs; luego de la cual se considera que la memoria ya está reconsolidada y es insensible a la acción de cualquier interferente (Schiller y col., 2010). Por otra parte, se sabe que una condición sine qua non para que la memoria pueda ser modificada mediante el proceso de reconsolidación es que la misma sea reactivada (y desestabilizada) (Nader y Hardt, 2009; Duvarci y Nader, 2004; Walker y col., 2003). Con este propósito se formaron 4 grupos experimentales en función de la presentación del inductor audiovisual positivo. En el día 1, el primer grupo (R/NI) no recibió el inductor positivo luego de la reactivación, el siguiente grupo recibió el inductor positivo pero la memoria no fue reactivada (NR/I), el tercer grupo recibió el interferente 10 min luego de la reactivación (R/10MIN) y el último grupo recibió la interferencia positiva 6 horas después de la reactivación (R/6HS). Siete días después todos los grupos fueron testeados. El interferente solo tuvo efecto en el grupo (R/10MIN), considerado dentro de la ventana de reconsolidación, la ausencia de reactivación o la mera evocación no reducen el contenido emocional de los recuerdos autobiográficos. En síntesis, demostramos que el contenido emocional de las memorias autobiográficas negativas puede ser modificado por el inductor positivo solo cuando el mismo es presentado después del recuerdo y dentro de una ventana de tiempo definida. Los experimentos 3 y 4 permiten sugerir que una memoria autobiográfica emocional negativa (el recuerdo de una situación de enojo) puede ser modificada (actualizada) a través de la presentación de información audiovisual positiva novedosa después del recuerdo, dentro de un lapso temporal determinado. Este efecto fue observado solo en mujeres. Por lo tanto, es probable que la reducción del contenido emocional negativo del recuerdo (el contenido episódico permaneció intacto) generado por la

presentación del interferente emocional positivo post-reactivación este mediado por el proceso de reconsolidación.

Con el objetivo de investigar si una memoria autobiográfica de contenido emocional negativo reactivada mediante el adjetivo “TRISTE” puede ser modificada por la presentación de un Inductor Emocional Positivo, se realizó el experimento 5. El protocolo experimental fue el mismo que el utilizado en el experimento 3 con la diferencia de que el adjetivo presentado para inducir el recuerdo de la memoria fue el adjetivo “TRISTE”. Los resultados indican, solo en mujeres, una disminución significativa de los detalles emocionales negativos del recuerdo en el grupo inducción positiva tanto al momento del Test como del Re-Test cuando se lo compara con el grupo control, permaneciendo intacto el contenido episódico. El hecho de que el efecto de interferencia no se haya producido en hombres recibe la misma explicación que anteriormente presentamos en el experimento 3. Por lo tanto, inferimos que el recuerdo de una experiencia triste indujo la vulnerabilidad de la traza al efecto interferente del inductor emocional positivo sobre el proceso de reconsolidación. Es importante destacar que el grupo de mujeres que recibió el inductor neutro (M/IN), el número de PEAs Negativos aumentó significativamente del día 1 al 3, esto podría indicar que el recuerdo de alguna manera se vio fortalecido. Podríamos sugerir también que en mujeres el inductor positivo previene este aumento.

Finalmente, el experimento 6 (realizado solo en mujeres) fue llevado a cabo con el objetivo de determinar si sesiones múltiples de reactivación de una memoria autobiográfica negativa inducen el fortalecimiento del recuerdo y evaluar la influencia de dicho protocolo sobre el efecto del interferente positivo ya utilizado en los experimentos anteriores. Para tal fin se formaron 3 grupos experimentales: un grupo de participantes en el día 1 experimental

recibió el inductor positivo 10 min después de la reactivación de la memoria inducida por el adjetivo triste (1R). Otro grupo, luego de 3 reactivaciones separadas por 48 h recibió el inductor positivo 10 min después de la tercera reactivación (3R). Ambos grupos fueron testeados el día 4 experimental (7 días después del día 1). Un grupo control adicional reactivó la memoria en el día 1 y luego fue testado una semana después. Es importante aclarar que en este experimento además de evaluar el contenido informacional de los recuerdos se evaluaron medidas subjetivas en el momento de escribir sus recuerdos tales como valencia emocional, intensidad, grado de re-vivencia y ansiedad. Los resultados del último experimento de esta serie pueden dividirse en dos partes teniendo en cuenta el tipo de variable analizada, siendo estas escritas o subjetivas.

En relación a las variables escritas, por un lado, el análisis de comparaciones entre los grupos (Grupo 1R, 3R y Control) en los que se consideró la Reactivación 1 (día experimental 1) y el Test (día experimental 4). En este sentido podemos observar que el contenido informacional de una MA TRISTE muestra una reducción significativa de los Detalles totales, PEAs totales y PEAs Negativos el día del Test con respecto a la Reactivación 1. Este efecto se observó independientemente de que el grupo haya experimentado la inducción emocional positiva después de la primera reactivación (Grupo 1R) o después de la Reactivación 3 (Grupo 3R). Es decir, tanto el protocolo de interferencia del proceso de reconsolidación por un inductor emocional positivo después del primer recuerdo como un protocolo de reactivaciones repetidas per se fueron capaces de reducir el contenido emocional negativo del recuerdo de una experiencia triste. Estos resultados contradicen nuestra hipótesis ya que lo esperado era que el grupo 3R que reactivó tres veces la memoria antes de recibir la inducción positiva mostrara una resistencia o insensibilidad al efecto del interferente por un posible

fortalecimiento de la traza. Incluso y debido a los resultados previos esperábamos que los detalles, principalmente los negativos, podrían incrementarse entre una sesión y otra. Cabe destacar que este protocolo de reactivaciones repetidas difiere del utilizado en el experimento 5 en el cual las reactivaciones se realizaron con un intervalo de 7 días. Por otro lado, se realizaron análisis intra-grupo solo en el Grupo 3R en los que se consideraron todas las sesiones en que los participantes reactivaron sus recuerdos. Teniendo en cuenta el contenido informacional de los recuerdos de una MA Tiste, tanto los Detalles Totales como los PEAs Totales mostraron una reducción significativa después de tres sesiones de reactivación, mientras que los PEAs Negativos muestran una reducción significativa ya en la Reactivación 2 comparada con la Reactivación 1. Estos resultados muestran que múltiples reactivaciones llevan a una disminución de las variables escritas, principalmente en su componente emocional (PEAs Negativos).

Por otro lado, con respecto a las variables subjetivas, en los análisis Entre-Grupos las variables de la escala visual análoga (*Valencia Negativa, Intensidad, Re-vivencia y Ansiedad*) se comportaron de manera diferente a las escritas, se manifiesta un cambio entre la Reactivación 1 y el Test pero no puede ser atribuible a un grupo en particular, ya que el grupo control también estaría disminuyendo. Por otra parte, los resultados de los análisis Intra-Grupo (Solo el grupo 3R) de las variables que corresponden a la escala visual análoga (*Valencia Negativa, Intensidad y Re-vivencia*) indican una disminución que aparentemente se manifiesta en el día 2 y se mantiene hasta el test, mientras que la variable ansiedad disminuye de manera más progresiva.

En su conjunto, los resultados del último experimento, en contra de nuestra hipótesis que predecía que múltiples reactivaciones separadas por 48 h volverían la memoria

autobiográfica en estudio resistente a los efectos del interferente positivo, sugieren que el protocolo utilizado de reactivaciones repetidas podría inducir una reducción gradual de los recuerdos principalmente manifiesta en los PEAs Negativos y en las variables subjetivas señaladas *Valencia Negativa, Intensidad, Revivencia y Ansiedad*, no presentando cambios la Valencia Positiva.

Hubiera sido interesante con el objetivo de investigar la persistencia del efecto observado en el Grupo 3R de reducción gradual del valor aversivo de la MA, evaluar nuevamente a los participantes 30 días después del último test ya que la perdurabilidad de este efecto es propia de la interferencia del proceso de reconsolidación y no así de los procesos que involucran el fenómeno de extinción. A pesar de que no se trata de un protocolo clásico de extinción, no descartamos que en la reducción gradual de los parámetros evaluados en este tipo de memorias inducido por el recuerdo repetido en este intervalo de tiempo pudiera estar involucrado un proceso similar y que dicho efecto podría revertirse con el paso del tiempo. Es sabido que los tratamientos tradicionales, basados en terapias de extinción como la terapia de exposición, pueden inhibir pero no eliminar la memoria patógena, lo cual explica por qué muchos pacientes experimentan un retorno de los síntomas, incluso luego de un tratamiento inicialmente exitoso (Einarsson y col., 2014).

Hasta donde llega nuestro conocimiento, hay solo algunos pocos estudios sobre reconsolidación en recuerdos autobiográficos de la vida real, en sujetos sanos. Los primeros dos (Schwabe y Wolf, 2009; 2010) utilizaron el Test de Memoria Autobiográfica (Autobiographical Memory Test) para reactivar los recuerdos de los participantes, y una historia (Schwabe y Wolf, 2009) o estrés (Schwabe y Wolf, 2010) como interferente. En ambos trabajos solo se encontró un efecto en los recuerdos de tipo neutros y no así en recuerdos de

enojo y tristeza, sugiriendo que las memorias emocionales fueron más fuertes que las neutras y por lo tanto la interferencia no fue suficientemente efectiva. Una interpretación alternativa es que, debido a que este grupo en sus experimentos reactivan todas las memorias juntas antes de recibir el interferente, resulta muy difícil determinar sobre qué tipo de memoria actuó de hecho el interferente. En consecuencia, es imposible descartar un efecto de interacción entre las memorias al momento de la reactivación. En el tercer estudio (Kredlow y Otto, 2015) se demostró un efecto sobre memorias relacionadas a un evento trágico, solo cuando el interferente (historia) fue negativo. Argumentando que cuando el contenido emocional del recuerdo y la historia es congruente es más fácil deteriorar el recuerdo. Una observación sobre este trabajo es que el experimento fue llevado a cabo a través de internet y los mismos autores plantean que estos resultados deberían ser probados en un contexto de formato presencial. En el último estudio (Sheldon y col., 2018), al igual que en los trabajos de Schwabe y Wolf, se reactivaron 6 recuerdos mediante el AMT y se evaluó como el estrés psicosocial agudo afecto las tres etapas del recuerdo de una memoria autobiográfica: acceso, recolección y reconsolidación. Los participantes fueron expuestos antes de la reactivación a un estresor psicosocial agudo o una tarea de control. Luego se les pidió recordar y describir memorias autobiográficas positivas, negativas o neutras. Después de 3 o 4 días, los participantes regresaron para una segunda sesión en la que describieron estos recuerdos autobiográficos. Los resultados indican que los participantes estresados fueron más lentos para acceder a los recuerdos que los participantes control. Durante la sesión 2, los participantes estresados recuperaron significativamente más detalles, particularmente emocionales, de los eventos recordados que el control. Los resultados indican que el estrés perjudico la capacidad de acceso a memorias autobiográficas previamente consolidadas, no tuvo ningún efecto sobre el recuerdo de la memoria y afecto la reconsolidación de las experiencias recordadas. Una

observación final, y muy importante, es que ninguno de estos trabajos ha explorado la dinámica temporal de los efectos de interferencia sobre los recuerdos autobiográficos. En este trabajo, hemos alcanzado tres condiciones necesarias para poder inferir que el efecto observado sobre la memoria está relacionado con el proceso de reconsolidación (Nader y Hardt, 2009; Duvarci y Nader, 2004; Walker y col., 2003; Dudai, 2012; Nader y col, 2000). La primera fue que solo la memoria que recibió la interferencia positiva fue deteriorada. La segunda condición fue que solo la memoria reactivada fue deteriorada. Finalmente, el inductor no tuvo efecto cuando fue presentado fuera de la ventana de reconsolidación.

Los resultados expuestos en esta línea experimental en humanos, van en la misma dirección que aquellos trabajos que siguen una concepción bidireccional acerca de las emociones y que han logrado deteriorar una memoria negativa con una experiencia positiva, dentro de la ventana de reconsolidación (Ferrer y col., 2016; Haubrich y col., 2015; Redondo y col., 2014). Además, esta es la primera demostración experimental del Modelo Integral de la Memoria propuesto por Lane, Ryan, Nadel y Greenberg (2015), quienes postulan la integración entre memorias autobiográficas, emociones y el proceso de reconsolidación. Lane y col., proponen un modelo clínico que integra diferentes concepciones teóricas alrededor de los componentes antes mencionados. Por lo tanto, creemos que otras demostraciones experimentales son necesarias para determinar la veracidad del Modelo Integral de la Memoria. Resulta sumamente importante enfocarse en el estudio de los recuerdos autobiográficos dado que en las situaciones clínicas las personas reactivan este tipo de recuerdos. La persistencia, recurrencia y expresión excesiva de memorias de experiencias traumáticas, es decir, el recuerdo repetido e intrusivo acompañado de sentimientos negativos y respuestas defensivas que no se adaptan a cambios ambientales y circunstancias de

recuerdo, imposibilitan a los sujetos adaptarse a su vida diaria. Este tipo de recuerdos autobiográficos desadaptativos, han sido señalados como el núcleo de algunos desórdenes psiquiátricos como el Trastorno de Estrés Postraumático (TEP), las fobias, las adicciones y la depresión (Beckers & Kindt, 2017; Brunet y col, 2018; Kohler y col, 2015). En resumen, este modelo es ecológico y apropiado para seguir profundizando en el tratamiento de este tipo psicopatologías.

Es importante destacar que en la presente tesis se utilizaron diferentes fármacos para estudiar la dinámica de desestabilización y reconsolidación de los recuerdos. Sin embargo, no es un objetivo del trabajo sugerir la utilización de los mismos en recuerdos de tipo autobiográfico. Más bien, nuestro protocolo de memorias autobiográficas alienta a pensar en la inducción de un estado emocional positivo como herramienta terapéutica. Además, es importante tener en cuenta que nuestros resultados demuestran un comportamiento distinto entre las memorias asociativas de miedo y los recuerdos negativos autobiográficos, teniendo en cuenta esta situación, creemos que son necesarios estudios adicionales que ayuden a comprender como se forman, mantienen, fortalecen, desestabilizan y especialmente como se modifican los recuerdos autobiográficos, antes de pensar en la utilización de psicofármacos.

Si bien hasta aquí los resultados de la presente tesis fueron interpretados dentro del marco teórico de la reconsolidación, los mecanismos subyacentes a la modificación de los recuerdos podrían ser otros. Puntualmente en los experimentos 3, 4 y 5 del objetivo específico 2 interpretamos la modificación del contenido emocional de los recuerdos como un fenómeno de actualización mediado por el proceso de reconsolidación. Sin embargo, podría pensarse que al momento de la reactivación se produce un proceso asociativo entre la memoria original y el contenido incondicional positivo del inductor. Bajo esta perspectiva, el mecanismo

subyacente al cambio sería más cercano a un proceso de *contracondicionamiento* o *devaluación del estímulo incondicionado*. El contracondicionamiento consiste en aparear un estímulo condicionado de una valencia determinada con un estímulo incondicionado de valencia opuesta (Pavlov, 1927). Por otra parte, la devaluación del estímulo incondicionado se realiza apareando un estímulo incondicionado de una valencia determinada con otro de valencia opuesta (Rescorla, 1973). Ambos fenómenos conllevan la reducción de la respuesta condicionada. Si bien estos mecanismos no pueden descartarse, en este tipo de memorias autobiográficas de experiencia de la vida real, es difícil determinar cuáles serían los estímulos condicionados e incondicionados que llevan al establecimiento del recuerdo, como así también cual sería la respuesta condicionada. Recordemos que la memoria autobiográfica, es un subtipo de memoria declarativa que codifica, almacena y permite la reactivación consciente de representaciones mentales relacionadas a experiencias vividas de manera personal, seleccionadas según su valor afectivo y organizadas alrededor de un eje biográfico espaciotemporal, propio de cada individuo (Tulving, 2000). A diferencia de aprendizajes “simples” como el asociativo, la adquisición de este tipo de memorias requiere no solo de la asociación de múltiples estímulos al mismo tiempo sino que dependen del estado emocional interno y del reservorio de memorias (inter-conectadas) que se activan al momento de la adquisición, entre otros factores. Quizás futuros experimentos en los cuales se puedan generar memorias autobiográficas en el laboratorio que permitan discriminar estímulos condicionados e incondicionados sean los más indicados para resolver esta problemática, aunque seguirían careciendo de las particularidades que presentan los recuerdos adquiridos en la vida real.

Otra interpretación alternativa propone que los efectos de la reconsolidación dependen de un *déficit en la recuperación*. Algunos trabajos evidencian una recuperación de la respuesta que supuestamente fue deteriorada mediante la inducción de un estado amnésico. Lo que se propone en definitiva es que no se produciría un bloqueo en el almacenamiento de la memoria sino más bien un estado transitorio de deterioro de la capacidad de recuperar o evocar una memoria determinada, cuestionando la existencia del proceso de reconsolidación. En Riccio y col., (2006) se mencionan una serie de trabajos “(Spear 1973, 1978; Miller y Springer, 1972; Sara, 1973; Sara y col., 1975)” en los cuales se observa que la amnesia retroactiva puede verse como un problema en la evocación en lugar de un déficit en el almacenamiento de los recuerdos. Los principales hallazgos de estos grupos fueron que la amnesia retroactiva puede ser revertida o aliviada por tratamientos que incluyan un previo recordatorio antes del test, estos pueden ser la presentación del contexto o el aparato de entrenamiento o un shock no contingente previo al test.

Siguiendo esta línea de pensamiento y sobre la base de un experimento que demostró que la amnesia retroactiva producida por hipotermia podía ser parcialmente revertida mediante un leve enfriamiento de las ratas previo al test, Hinderliter y col. (1975) proponen un modelo de *retención estado dependiente* (Ver: Riccio y col., 2006; Guisquet–Verrier y Riccio, 2012), este modelo asume que el proceso de información continua por un breve período de tiempo luego del episodio de aprendizaje. Se sostiene que al momento de la reactivación, el tratamiento amnésico no produce una disrupción en el almacenamiento, en lugar de ello, la información se asocia con (codifica en) el estado contextual interno alterado por el tratamiento. En consecuencia, la codificación está intacta y el contexto interno se vuelve una clave crítica para reactivar la memoria. La ausencia del contexto interno al momento del test conlleva un

deterioro en la memoria debido a un desajuste “mismatch” entre la codificación y la reactivación o entre la reactivación y el test. Este proceso fue observado tanto luego del aprendizaje original como luego de la reactivación (Riccio y col., 2002, Guisquet –Verrier y col., 2015). Dos trabajos recientes demuestran que los casos de amnesia retroactiva dependen de déficit en la evocación. Uno de ellos utilizando optogenética determina que información supuestamente perdida puede ser recuperada estimulando conexiones neurales que fueron necesarias para su adquisición (Ryan y col., 2015). El segundo trabajo utiliza Cicloeximida un inhibidor de síntesis de proteínas o litio antes de un test para facilitar la recuperación de memorias supuestamente olvidadas y así establecer que el aprendizaje de los recuerdos es estado dependiente y que no depende de la síntesis de proteínas (Gisquet-Verrier y col., 2015). Desde la hipótesis de aprendizaje dependiente de estado puede ser argumentado que las drogas están aún activas durante el test de memoria a corto plazo post-reactivación (respuesta ante la crítica de cómo explicar la integridad de la memoria post-reactivación a corto plazo observada en los trabajos de reconsolidación), de tal forma que el estado es similar al del estado que sigue a la reactivación. Las drogas ya estarían suficientemente degradadas al momento del test de la memoria a largo plazo, llevando a un estado interno diferente. Desde esta perspectiva se propone el concepto de (Forgetting) olvidarse, entendiendo que no se puede borrar una memoria, esta podría como máximo mostrar un deterioro en la performance. Finalmente, vale aclarar que es difícil explicar desde esta posición que sucede cuando las memorias son potenciadas o fortalecidas ya sea por drogas o por otras manipulaciones comportamentales (Nader y Hardt, 2009; Beckers and Kindt, 2017). Actualmente la discusión sigue abierta acerca de cuáles serían los mecanismos implicados en la modificación de los recuerdos, independientemente de esto, lo que si

podemos sostener con absoluta certeza es que los recuerdos son maleables y esto ofrece una oportunidad terapéutica inmejorable.

En conclusión, en el objetivo específico 1 y utilizando un paradigma de miedo condicionado al contexto, hemos podido determinar que 3 reactivaciones repetidas separadas por 48 horas inducen un trazo mnémico resistente al efecto interferente de MDZ sobre el proceso de reconsolidación. Efecto que logró ser revertido mediante la administración de un agonista parcial de receptores NMDA previo a las reactivaciones. Por otra parte, en relación a los experimentos realizados en el objetivo específico 2, utilizando el paradigma de memorias autobiográficas, hemos podido demostrar que recuerdos autobiográficos negativos, tanto de situaciones de enojo como de tristeza, pueden ser modificados en su contenido emocional (detalles del recuerdo) mediante la presentación de un inductor emocional positivo novedoso y que dicho fenómeno podría depender del proceso de reconsolidación. Además, teniendo en cuenta los resultados del experimento 6 se puede observar que el recuerdo repetido de una memoria autobiográfica triste con un intervalo de 48 h entre las sesiones de reactivación inducen una reducción significativa de los detalles emocionales negativos (PEAs Negativos) ya en la segunda reactivación y una reducción gradual en las variables subjetivas evaluadas. Por otra parte, el recuerdo repetido del mismo tipo de memoria autobiográfica triste pero con un intervalo de 7 días entre las sesiones de recuerdo (experimento 5) induce un aumento en el contenido emocional negativo que se traduce en un aumento significativo del número de PEAs Negativos en el tercer recuerdo. Por lo tanto, el intervalo entre las sesiones de recuerdo podría ser considerado como un factor crítico para inducir el fortalecimiento de una memoria o la degradación de la misma. En síntesis, el aumento del intervalo de tiempo entre las reactivaciones múltiples podría inducir un proceso de fortalecimiento, mientras que la

disminución temporal de ese intervalo podría llevar a una reducción del contenido aversivo de la misma.

Futuros experimentos serán necesarios para investigar tanto la naturaleza del efecto hallado en humanos luego de múltiples reactivaciones, como así también la función que cumple el tiempo entre reactivaciones en dicho efecto.

BIBLIOGRAFIA

- Abel, T. & Lattal, M. (2001). Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current opinion in neurobiology*, 11: 180-187.
- Agren T. (2014). Human reconsolidation: a reactivation and update. *Brain research Bulletin*, 105: 70–82.
- Akirav, I. & Maroun, M. (2006). Ventromedial prefrontal cortex is obligatory for consolidation and reconsolidation of object recognition memory. *Cerebral Cortex*, 16: 1759–1765.
- Alberini, C. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends in Neurosciences*, 28: 51-56.
- Alberini, C. (2011). The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5: 1-10.
- Alfei, J; Ferrer Monti, R; Molina, V; & Bueno, A. & Urcelay, G. (2015). Prediction error and trace dominance determine the fate of fear memories after post-training manipulations. *Learning & memory*, 22: 385-400.
- Allegri, R; Ollari, J; Mangone, C; Arizaga, R; De Pascale, A.; Pellegrini, M., (...) & Taragano, F. (1999). El “Mini Mental State Examination” en la Argentina: Instrucciones para su administración. *Revista Neurológica Argentina*, 24: 31-35.

- Andrade, E; Arce, C. & Seaone, G. (2002). Adaptación al español del cuestionario «Perfil de los Estados de Ánimo» en una muestra de deportistas. *Psicothema*, 4: 708–713.
- Andreano, J. M. & Cahill, L. (2009). Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learning and Memory*, 16: 248-266.
- Bailey, CH; Bartsch, D. & Kandel, E (1996). Toward a molecular definition of long term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93: 13445-13452.
- Baratti, C. M; Boccia, M. M; Blake, M. G. & Acosta, G. B. (2008). Reactivated memory of an inhibitory avoidance response in mice is sensitive to a nitric oxide synthase inhibitor. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89: 426-440.
- Becker, E. S; Rinck, M; Türke, V.; Kause, P; Goodwin, R; Neumer, S. & Margraf, J. (2007). Epidemiology of specific phobia subtypes: findings from the Dresden Mental Health Study. *European Psychiatry*, 2: 69-74.
- Prebble, S. C; Addis, D. R. & Tippett, L. J. (2013). Autobiographical memory and sense of self. *Psychological Bulletin*, 139: 815–840.
- Beckers, T. & Kindt, M. (2017). Memory Reconsolidation Interference as an Emerging Treatment for Emotional Disorders: Strengths, Limitations, Challenges, and Opportunities. *Annu Rev Clin Psychol*.
- Ben Mamou, C; Gamache, K. & Nader, K. (2006). NMDA receptors are critical for unleashing consolidated auditory fear memories. *Nature Neuroscience*, 9: 1237-1239.

- Besnard, A; Caboche, J. & Laroche, S. (2012). Reconsolidation of memory: a decade of debate. *Progress in Neurobiology*, 99: 61-80.
- Biedenkapp, J. & Rudy, J. (2004). Context memories and reactivation: constraints on the reconsolidation hypothesis. *Behavioral Neuroscience*, 118: 956-964.
- Blanchard, R. & Blanchard, D. (1969). Passive and active reactions to fear eliciting stimuli. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 68: 129-135.
- Bloise, S. M. & Johnson, M. K. (2007). Memory for emotional and neutral information: gender and individual differences in emotional sensitivity. *Memory*, 15: 192–204.
- Botreau, F; Paolone, G. & Stewart, J. (2006). d-Cycloserine facilitates extinction of a cocaine-induced conditioned place preference. *Behavioural Brain Research*, 172: 173–178.
- Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: The self-assessment making and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25: 49–59.
- Bradley, M. M; Codispoti, M; Cuthbert, B. & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation I: Defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion*, 3: 276–298.
- 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. *The American Journal of Psychiatry*, 175: 427–433.

- Bustos, S; Giachero, M; Maldonado, H. & Molina, V. A. (2010). Previous stress attenuates the susceptibility to Midazolam's disruptive effect on fear memory reconsolidation: influence of pre-reactivation D-Cycloserine administration. *Neuropsychopharmacology*, 35: 1097-1108.
- Bustos, S; Maldonado, H. & Molina, V. A. (2006). Midazolam disrupts fear memory reconsolidation. *Neuroscience*, 139: 831-842.
- Bustos, S; Maldonado, H. & Molina, V. A. (2009). Disruptive Effect of Midazolam on Fear Memory Reconsolidation: Decisive Influence of Reactivation Time Span and Memory Age. *Neuropsychopharmacology*, 34: 446-457.
- Chan, J. C. & LaPaglia, J. A. (2013). Impairing existing declarative memory in humans by disrupting reconsolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110: 9309–9313.
- Davis, P. J. (1999). Gender differences in autobiographical memory for childhood emotional experiences. *Journal of Personality and Social Psychology*, 3.
- de Oliveira Alvares, L; Crestani, A. P; Cassini, L; Haubrich, J; Santana, F. & Quillfeldt, J. A. (2013). Reactivation enables memory updating, precision-keeping and strengthening: exploring the possible biological roles of reconsolidation. *Neuroscience*, 244: 42-48.
- Debiec, J. & Ledoux, J. E. (2004). Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, 129: 267-272.

- Díaz-Mataix, L; Ruiz Martinez, R; Schafe, G; LeDoux, J. & Doyère, V. (2013). Detection of a temporal error triggers reconsolidation of amygdale-dependent memories. *Current Biology*, 23: 467-472.
- Domjan M. 2010. Principios de aprendizaje y conducta. Ed. Cengage.
- Dudai Y (2006): Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Current Opinion in Neurobiology*, 16:174-178.
- Dudai, Y. & Eisenberg, M. (2004) Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, 44: 93-100.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55: 51-86.
- Dudai, Y. (2012). The restless engram: consolidations never end. *Annual review of neuroscience*, 35: 227-247.
- Dunbar, A. B. & Taylor, J. R. (2017). Reconsolidation and psychopathology: Moving towards reconsolidation-based treatments. *Neurobiology of learning and memory*, 142: 162–171.
- Duvarci, S. & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *The Journal of Neuroscience*, 24: 9269-9275.
- Einarsson, E. O; Pors, J. & Nader, K. (2014). Systems reconsolidation reveals a selective role the anterior cingulate cortex in generalized contextual fear memory expression. *Neuropsychopharmacology*, 40: 480-487.

- Eisenberg, M. & Dudai, Y. (2004). Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in Medaka: old fears don't die. *The European Journal of Neuroscience*, 20: 3397–3403.
- Eisenberg, M; Kobil, T; Berman, D. & Dudai Y. (2003). Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. *Science*, 301: 1102-1104.
- Fanselow, M. S. & Gale, G. D. (2003). The amygdala, fear, and memory. *Ann N Y Acad Sci*, 985:125-134.
- Ferrer, R. I; Giachero, M; Alfei, J. M; Bueno, M. A; Cuadra, G. & Molina, V. A. (2016). An appetitive experience after fear memory destabilization attenuates fear retention: Involvement of NMDA receptors in the basolateral amygdala complex. *Learning and Memory*, 23: 465–478.
- Finnie, P. & Nader, K. (2012). The role of metaplasticity mechanisms in regulating memory destabilization and reconsolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36: 1667-1707.
- Flavell, C. R; Barber, D. J; & Lee, J. L. (2011). Behavioural memory reconsolidation of food and fear memories. *Nature Communication*, 2: 504.
- Folstein, M.F; Folstein, S.E. & Mc. Hugh, P.R. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12: 189.

- Forcato, C; Argibay, P. F; Pedreira, M. E. & Maldonado, H. (2009). Human reconsolidation does not always occur when a memory is retrieved: the relevance of the reminder structure. *Neurobiology Learning and Memory*, 91: 50-57.
- Forcato, C; Burgos, V. L; Argibay, P F; Molina, V A; Pedreira, M. E. & Maldonado H. (2007). Reconsolidation of declarative memory in humans. *Learning and Memory*, 14: 295–303.
- Forcato, C; Fernandez, S. & Pedreira, M. E. (2013). 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*, 4, e61688.
- Forcato, C; Rodríguez, M. L. C. & Pedreira, M. E. (2011). Repeated labilization-reconsolidation processes strengthen declarative memory in humans. *PLoS ONE*, 8, e23305.
- Forcato, C; Rodríguez, M. L. C; Pedreira, M. E. & Maldonado H. (2010). Reconsolidation in humans opens up declarative memory to the entrance of new information. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93: 77-84.
- Frankland, P. W; Ding, H. K; Takahashi, E; Suzuki, A; Kida, S. & Silva, A. J. (2006). Stability of recent and remote contextual fear memory. *Learning & Memory*, 13: 451–457.
- Frenkel, L; Maldonado, H. & Delorenzi, A. (2005) Memory strengthening by a real-life episode during reconsolidation: an outcome of water deprivation via brain angiotensin II. *European Journal of Neuroscience*, 22:1757–1766.

- Fujita, F; Diener, E. & Sandvik, E. (1991). Gender differences in negative affect and well-being: the case for emotional intensity. *Personality Processes and Individually Differences*, 3: 427-434.
- Fukushima, H; Zhang, Y; Archbold, G; Ishikawa, R; Nader, K. & Kida S. (2014). Enhancement of fear memory by retrieval through reconsolidation. *eLife*, 3, 1–19.
- Garau, M; Calvo, L; Dellepiane, C. Mangone, C.A. Análisis del Mini-mental State de Folstein en 100 adultos normales (abstr). XXXIX Congreso Argentino de Neurología, Paraná, 1989.
- Gisquet-Verrier P. & Riccio D. C. (2018). Memory integration: An alternative to the consolidation/reconsolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, 171: 15-31.
- Gisquet-Verrier, P. & Riccio, D. (2012). Memory reactivation effects independent of reconsolidation. *Learning and Memory*, 19: 401-409.
- Gisquet-Verrier, P; Lynch III, J; Cutolo, P; Toledano, D; Ulmen, A; Jasno, W. A. & Riccio D. (2015). Integration of new information with active memory accounts for retrograde amnesia: a challenge to the consolidation/reconsolidation hypothesis? *The Journal of Neuroscience*, 35: 11633-11623.
- Guisquet-Verrier, P; Riccio, D. C. (2012). Memory reactivation effects independent of reconsolidation. *Learning and Memory*, 19: 401–409.
- Hassabis, D; Kumaran, D; Vann, S. & Maguire, E. (2007). Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *PNAS*, 05: 1726-1731.

- Haubrich, J; Crestani, A. P; Cassini, L. F; Santana, F; Sierra, R. O; de Oliveira Alvares, L. & Quillfeldt, J.A. (2015). Reconsolidation allows fear memory to be updated to a less aversive level through the incorporation of appetitive information. *Neuropsychopharmacology*, 40: 315-326.
- Hellemans, K. G; Everitt, B. J. & Lee, J. L. (2006). Disrupting reconsolidation of conditioned withdrawal memories in the basolateral amygdala reduces suppression of heroin seeking in rats. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 26: 12694–12699.
- Hinderliter, C.F; Webster, T. & Riccio, D.C. (1975). Amnesia induced by hypothermia as a function of treatment-test interval and recooling in rats. *Animal Learning Behavior*, 3: 257–263.
- Holland, A. C; Addis, D. R. & Kensinger, E. A. (2011). The neural correlates of specific versus general autobiographical memory construction and elaboration. *Neuropsychologia*, 49: 3164–3177.
- Hubbach, A., Gomez, R., Hardt, O., & Nadel, L. (2007). Reconsolidation of episodic memories : A subtle reminder triggers integration of new information. *Learning and Memory*, 14: 47-53.
- Hubbach, A; Hardt, O; Gomez, R. & Nadel, L. (2008). The dynamics of memory: Context-dependent updating. *Learning & Memory*, 15: 574-579.

- 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*, 5: 1635–1643.
- Izquierdo, I; Furini, C. R. & Myskiw, J. C. (2016). Fear Memory. *Physiol Rev*, 96: 695-750.
- Jacques, P. L; Conway, M. A. & Cabeza, R. (2011) Gender differences in autobiographical memory for everyday events: Retrieval elicited by SenseCam images versus verbal cues. *Memory*, 19: 723-732.
- James, E; Bonsall, M; Hoppitt, L; Tunbridge, E; Geddes, J; & Milton, A. Holmes, E. (2015). Computer game play reduces intrusive memories of experimental trauma via reconsolidation-update mechanisms. *Psychological science*. 26.
- Kandel, E. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294: 1030–1038.
- Karatzias, A, Power, K; McGoldrick, T; Brown, K; Buchanan, R; Sharp, D. & Swanson, V. (2007). Predicting treatment outcome on three measures for post-traumatic stress disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1: 40–46.
- Kessler, R. C; Chiu, W. T; Demler, O; Merikangas, K. R. & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 6: 617-627.
- Kindt M; Soeter M. & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature neuroscience* 12: 256-258.

- Kindt, M., & van Emmerik, A. (2016). New avenues for treating emotional memory disorders: towards a reconsolidation intervention for posttraumatic stress disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 6(4), 283–295.
- Köhler, C. A; Carvalho, A. F; Alves, G. S; McIntyre, R. S; Hyphantis, T. N. & Cammarota, M. (2015). Autobiographical memory disturbances in depression: A novel therapeutic target? *Neural Plasticity*, Article 759139.
- Krasne, F; Fanselow, M. & Zelikowsky, M. (2011). Design of a neurally plausible model of fear learning. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5: 41. 10.
- Kredlow, M. A. & Otto M. W. (2015). Interference with the reconsolidation of trauma-related memories in adults. *Depression and Anxiety*, 1: 32–37.
- 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: 314–336.
- Kroes, M. C; Schiller, D; LeDoux, J. E. & Phelps, E. A. (2016). Translational approaches targeting reconsolidation. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 28: 197–230.
- L. Carhart-Harris, L; Wall, M. B; Erritzoe, D; Kaelen, M; Ferguson, B; De Meer, I; et al. (2014). The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17:527–540.

- Lane, R. D; Ryan, L; Nadel, L. & Greenberg, L. (2014). Memory reconsolidation, emotional arousal and the process of change in psychotherapy: New insights from brain science. *Behavioral and Brain Sciences*, 15: 1-80.
- Lang, P. J; Bradley, M. M. & Cuthbert, B. N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual Technical Report A-8. Gainesville, F. L.: University of Florida.
- LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Current Biology*, 17: 868-874.
- Lee, J. (2008). Memory reconsolidation mediates the strengthening of memories by additional learning. *Nature Neuroscience*, 11: 1264-1266.
- Lee, J. (2009). Reconsolidation: maintaining memory relevance. *Trends in neurosciences*, 32(8), 413-420.
- Lee, J. (2010). Memory reconsolidation mediates the updating of hippocampal memory content. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 4:168.
- Lee, J. C; Nader, K. & Schiller D. (2017). An update on memory reconsolidation update. *Trends in cognitive sciences*, 21: 531-545.
- Lee, J; Milton, A. & Everitt, B. J. (2006). Reconsolidation and extinction of conditioned fear: inhibition and potentiation. *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(39), 10051-10056.
- Lee, S,H; Kwak, C; Shim, J; Kim, J. E; Choi, S. L; Kim, H. F; Jang, D. J; Lee, J. A, Lee, K; Lee, C. H; Lee, Y. D; Miniaci, M. C; Bailey, C. H; Kandel, E. R. & Kaang, B. K.

- (2012). A cellular model of memory reconsolidation involves reactivation-induced destabilization and restabilization at the sensorimotor synapse in *Aplysia*. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 109: 14200-14205.
- Lee, S; Choi, J; Lee, N; Lee, H; Kim, J; Yu, N; Choi, S., Lee, S; Kim, H. & Kaang, B. (2008). Synaptic Protein Degradation Underlies Destabilization of Retrieved Fear memory. *Science*, 319: 1253-1256.
 - Leibovich de Figueroa, N. (1991). Ansiedad: Algunas concepciones teóricas y su evaluación. En M. M. Casullo, N. B. Leibovich de Figueroa, & M. Aszkenazi. (Eds.) Teoría y técnicas de evaluación psicológica (pp. 123- 137). Buenos Aires: Psicoteca Editorial.
 - Lewis, D. J. (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychological Bulletin*, 86: 1054–1083.
 - Loftus, E. F. (2005). Planting misinformation in the human mind: a 30-year investigation of the malleability of memory. *Learning & Memory*, 4: 361–366.
 - Loftus, E. F; Miller, D. G. & Burns, H. J. (1978). Semantic integration of verbal information into a visual memory. *Journal of Experimental Psychology. Human Learning and Memory*, 1: 19–31.
 - Maldonado H (2010): La memoria animal N° 32. Buenos Aires. *Eudeba*.
 - Maren, S; Phan, K. L. & Liberzon, I. (2013). The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature reviews. Neuroscience*, 14: 417–428.

- McGaugh, J. (2000). Memory a century of consolidation. *Science*, 287: 248-251.
- McKenzie, S. & Eichenbaum, H. (2011). Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? *Neuron*, 71: 224-33.
- Medrano, L; Ríos, M; Curarello, A; González, J; Flores Kanter, E. & Trógolo, M. (2013). Adaptación de la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS) a la Población de Estudiantes Universitarios de Córdoba. *Anuario de Investigaciones de la Facultad de Psicología*.
- Milekic, M. H. & Alberini, C. M. (2002). Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*, 36: 521–525.
- Miller, C. A. & Marshall, J. F. (2005). Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine-associated contextual memory. *Neuron*, 47: 873–884.
- Miller, R.R. & Springer, A.D. (1972). Induced recovery of memory in rats following electroconvulsive shock. *Physiological Behavior*,. 8: 645–651.
- Milton, A. L; Merlo, E; Ratano, P; Gregory, B. L; Dumbreck, J. K. & Everitt, B. J. 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: 1109-1115.
- 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: 554–555.

- Mitterschiffthaler, M. T; Fu, C. H. Y; Jeffrey, A; Dalton, J. A.; Andrew, C. M. & Williams, S. C. R. (2007). A functional MRI study of happy and sad affective states induced by classical music. *Human Brain Mapping, 28*: 1150-1162.
- Monfils, M; Cowansage, K; Klann, E & LeDoux, J. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science, 324*: 951-955.
- Morris, R. G; Inglis, J; Ainge, J. A; Olverman, H. J; Tulloch, J., Dudai, Y., & Kelly, P. A. (2006). Memory reconsolidation: sensitivity of spatial memory to inhibition of protein synthesis in dorsal hippocampus during encoding and retrieval. *Neuron, 50*: 479–489.
- Nader, K. & Einarsson, E. O. (2010). Memory reconsolidation: an update. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1191(1)*: 27-41.
- Nader, K. & Hardt, O. (2009). A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience, 10*: 224-234.
- Nader, K; Schafe, G & LeDoux, J. (2000a). Fear memories require protein synthesis in the amygdale for reconsolidation after retrieval. *Nature, 406*: 722-726.
- Olshavsky, M; Song, B; Powell, D; Jones, C; Monfils, M. & Lee, H. (2013). Updating appetitive memory during reconsolidation window: Critical role of cue-directed behavior and amygdala central nucleus. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 7*: 1–14.
- Pape, H. C. & Pare, D. (2010). Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiological Reviews, 90*: 419-463.

- Parsons, R. G; Gafford, G. M; Baruch, D. E; Riedner, B. A. & Helmstetter, F. J. (2006). Long-term stability of fear memory depends on the synthesis of protein but not mRNA in the amygdala. *The European Journal of Neuroscience*, 23; 1853–1859.
- Pavlov, 1927 Pavlov IP. 1927. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. London: Oxford UP.
- Pedreira, E. & Maldonado, H. (2003). Protein synthesis subserves reconsolidation or extinction depending on reminder duration. *Neuron*, 38: 863-869.
- Pedreira, M. E.; Pérez-Cuesta, L. M. & Maldonado, H. (2004). Mismatch between what is expected and what actually occurs triggers memory reconsolidation or extinction. *Learning and memory*, 11:579-585.
- Pérez-Cuesta L, Maldonado H. (2009). Memory reconsolidation and extinction in the crab: Mutual Exclusion or coexistence? *Learning and Memory*, 16: 714-721.
- Phelps, E. A. & Hofmann, S. G. (2019). Memory editing from science fiction to clinical practice. *Nature*, 572: 43–50.
- Phelps, E. A., & Schiller, D. (2013). Reconsolidations in Humans. *Memory reconsolidations*. (ed. Alberini CM), pp. 185-213. Academic press, UK.
- Piñeyro, M; Ferrer Monti, R. I; 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: 785–793.

- Pohl, R. F; Bender, M. & Lachmann, G. (2005). Autobiographical memory and social skills of men and women. *Applied Cognitive Psychology, 19*: 745–759.
- Przybylski, J. & Sara, S. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Brain Research, 84*: 241-246.
- Przybylski, J; Roulet, P. & Sara, S. J. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 19*: 6623–6628.
- Redondo, R. L; Kim, J; Arons, A. L; Ramires, S; Liu, X. & Tonegawa, S. (2014). Bidirectional switch of the valence associated with a hippocampal contextual memory engram. *Nature, 513*: 426-30.
- Rescorla, R. A. (1973). Effects of US habituation following conditioning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 82*: 137–143.
- Riccio, D. C; Millin, P. M. & Bogart, A. R. (2006). Reconsolidation: a brief history, a retrieval view, and some recent issues. *Learning & Memory, 13*: 536–544.
- Rodriguez-Ortiz, C. J; De la Cruz, V; Gutierrez, R. & Bermudez-Rattoni, F. (2005). Protein synthesis underlies post-retrieval memory consolidation to a restricted degree only when updated information is obtained. *Learning and Memory, 12*: 533-537.
- Ros, M. & Latorre, J. M. (2010). Gender and age differences in the recall of affective autobiographical memories using the autobiographical memory test. *Personality and Individual Differences, 49*: 950-954.

- Rose, J. & Rankin, C. (2006). Blocking memory reconsolidation reverses memory-associated changes in glutamate receptor expression. *Journal of Neuroscience*, 26: 11582–11587.
- Rouaud, E. & Billard, J. M. (2003). D-cycloserine facilitates synaptic plasticity but impairs glutamatergic neurotransmission in rat hippocampal slices. *British Journal of Pharmacology*, 140: 1051–1056.
- Rubin, R. D. (1976). Clinical use of retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock. A conditioning hypothesis. *Can Psychiatr Assoc J* 21: 87–90.
- Runyan, J. & Dash, P. (2005). Inhibition of hippocampal protein synthesis following recall disrupts expression of episodic-like memory in trace conditioning. *Hippocampus*, 15: 333-9.
- Ryan, T. J; Roy, D. S; Pignatelli, M; Arons, A. & Tonegawa S. (2015) Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science* 348: 1007– 1013.
- Sara, S. (2000a). Retrieval and Reconsolidation: Toward a Neurobiology of Remembering. *Learning & Memory*, 7: 73-84.
- Sara, S. (2000b). Strengthening the shaky trace through retrieval. *Nature Review Neuroscience*, 1: 212–213.
- Sara, S.J. (1973). Recovery from hypoxia and ECS induced amnesia after a single exposure to the training environment. *Physiological Behavior*, 9: 85–89.

- Sara, S.J; David-Remacle, M; & Lefevre, D. (1975). Passive avoidance behavior in rats after electroconvulsive shock: Facilitative effect of response retardation. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 89: 489–497.
- Schiller, D; Monfils, M; Raio, C; Johnson, D; LeDoux, J. & Phelps, E. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, 463: 49-53.
- Schwabe, L. & Wolf, O. T. (2009). New episodic learning interferes with the reconsolidation of autobiographical memories. *PLoS ONE*, 10, e7519.
- Schwabe, L. & Wolf, O. T. (2010). Stress impairs the reconsolidation of autobiographical memories. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2: 153–157.
- Seidlitz, L. & Diener, E. (1998). Sex differences in the recall of affective experiences. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1: 262-271.
- Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2012). Retrieval per se is not sufficient to trigger reconsolidation of human fear memory. *Neurobiol Learn Mem*, 97, 338-345.
- Sevenster, D; Beckers, T. & Kindt, M. (2013). Prediction error governs pharmacologically induced amnesia for learned fear. *Neurobiology of Learning and Memory*, 97: 338-345.
- Sheldon, Si; Chu, S; Nitschke, J; Pruessner, J. & Bartz, J. (2018). The dynamic interplay between acute psychosocial stress, emotion and autobiographical memory. *Scientific Reports*. 8. 10.1038.

- Soeter, M. & Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiology of learning and memory*, 94: 30–41.
- Soeter, M. & Kindt, M. (2011). Disrupting reconsolidation: Pharmacological and behavioral manipulations. *Learning and Memory*, 18: 357-366.
- Soeter, M. & Kindt, M. (2012). Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. *Neuropsychopharmacology*, 37: 1204-15.
- Soeter, M., & Kindt, M. (2015). Retrieval cues that trigger reconsolidation of associative fear memory are not necessarily an exact replica of the original learning experience. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9: 122.
- Spear, N.E. (1973). Retrieval of memory in animals. *Psychological Review*, 80: 163–194.
- Spear, N.E.. (1978). *The processing of memories: Forgetting and retention*. Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Squire L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82: 171–177.
- Squire, L. R; Slater, P. C. & Chace, C.M. (1976). Reactivation of recent or remote memory before electroconvulsive therapy does not produce retrograde amnesia. *Behavioral Biology*, 18: 335-343.

- Squire, L. R; van der Horst, A. S; McDuff, S. G; Frascino, J. C; Hopkins, R. O. & Mauldin, K. N. (2010). Role of the hippocampus in remembering the past and imagining the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107: 19044–19048.
- Suzuki, A; Josselyn, S; Frankland, P; Masushige, S; Silva, A. & Kida, S. (2004). Memory Reconsolidation and Extinction Have Distinct Temporal and Biochemical Signatures. *The Journal of Neuroscience*, 24: 4787-4795.
- Suzuki, A; Mukawa, T; Tsukagoshi, A; Frankland, P. W. & Kida, S. (2008). Activation of LVGCCs and CB1 receptors required for destabilization of reactivated contextual fear memories. *Learning and Memory*, 15: 426–433.
- Tarrier, N; Kinney, C; McCarthy, E; Humphreys, L; Wittkowski, A. & Morris, J. (2000). Two-year follow-up of cognitive--behavioral therapy and supportive counseling in the treatment of persistent symptoms in chronic schizophrenia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 5: 917-922.
- Tronel, S. & Alberini, C. (2007). Persistent Disruption of a Traumatic Memory by Post-Retrieval Inactivation of Glucocorticoid Receptors in the Amygdala. *Biological Psychiatry*, 62: 33-9.
- Tulving, E. (2000). Concepts of memory. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 33–43). Oxford University Press.
- Vila, J; Sanchez, M; Ramirez, I; Fernandez, M. C; Cobos, P; Rodriguez, S; Munoz, M. A. et al. (2001). EL SISTEMA INTERNACIONAL DE IMÁGENES AFECTIVAS (IAPS).

ADAPTACION ESPAÑOLA. SEGUNDA PARTE. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 4: 635-657.

- Walker, M. P; Breackefield, T. & Hobson, J. A. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425: 616-619.
- Wang, S. H; de Oliveira Alvares, L. & Nader, K. (2009). Cellular and systems mechanisms of memory strength as a constraint on auditory fear reconsolidation. *Nature Neuroscience*, 17, 905–912.
- Wang, X.-Y; Zhao, M; Ghitza, U. E; Li, Y.-Q. & Lu, L. (2008). Stress impairs reconsolidation of drug memory via glucocorticoid receptors in the basolateral amygdala. *Journal of Neuroscience*, 28: 5602–5610.
- Watson, D; Clark, L. A. & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54: 1063–1070.
- Wichert, S., Wolf, O. T., & Schwabe, L. (2013a). Updating of episodic memories depends on the strength of new learning after memory reactivation. *Behavioral Neuroscience*, 127: 331–338.
- Wichert, S; Wolf, O. T & Schwabe, L. (2013b). Changing memories after reactivation: a one-time opportunity? *Neurobiology of Learning and Memory*, 99: 38-49.
- Wichert, S; Wolf, O. T. & Schwabe, L. (2011). Updating of episodic memories depends on the strength of new learning after memory reactivation. *Behavioral Neuroscience*, 127: 331-338.

- Williams, J. & Broadbent, K. (1986). Autobiographical memory in suicide attempters. *Journal of Abnormal Psychology, 2*: 144-149.
- Winters, B. D.; Tucci, M. C. & DaCosta-Furtado, M. (2009). Older and stronger object memories are selectively destabilized by reactivation in the presence of new information. *Learning & memory, 6*: 545–553.
- 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*: 31–39.
- Zhang, J. J; Haubrich, J; Bernabo, M; Finnie, P. S. B. & Nader, K. (2018). Limits on lability: Boundaries of reconsolidation and the relationship to metaplasticity. *Neurobiology of Learning and Memory, 154*: 78–86.
- Zhao, L. Y; Zhang, X. L; Shi, J; Epstein, D. H. & Lu, L. (2009). Psychosocial stress after reactivation of drug-related memory impairs later recall in abstinent heroin addicts. *Psychopharmacology, 203*: 599–608.

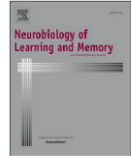
PUBLICACION:



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Neurobiology of Learning and Memory

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynlme



Positive emotional induction interferes with the reconsolidation of negative autobiographical memories, in women only



M. Piñeyro^a, R.I. Ferrer Monti^a, H. Díaz^b, A.M. Bueno^a, S.G. Bustos^{b,*}, V.A. Molina^{b,*},¹

^a Laboratorio de Psicología Experimental, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Enfermera Gordillo y Enrique Barros, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina

^b IFEC-CONICET, Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina

