

## **Fundamentos neurobiológicos de la psicoterapia**

GUSTAVO E. TAFET  
MAURICIO BATTAFARANO  
DIEGO J. FEDER

Departamento de Psiquiatría y Neurociencias, Universidad Maimónides,  
Buenos Aires, Argentina.

### **CORRESPONDENCIA**

Dr. Gustavo E. Tafet:  
Hidalgo 775, Buenos Aires (1405), Argentina  
psychiatry@maimonides.edu

El estudio de las bases neurobiológicas de la psicoterapia implica el conocimiento de las funciones mentales involucradas, incluyendo los circuitos neuronales y los eventos moleculares subyacentes. La psicoterapia es un proceso de aprendizaje mediado por palabras, percibidas como estímulos, a su vez decodificados e interpretados como lenguaje. Dichos estímulos, pueden ser incorporados al flujo constante del procesamiento cognitivo, pudiendo generar un impacto de mayor o menor intensidad de acuerdo con su contenido, pero fundamentalmente en función de su relevancia emocional, lo que a su vez determina el pasaje de una cognición de la memoria de corto plazo a su consolidación en la memoria de largo plazo. Los contenidos almacenados en esta última constituyen los conocimientos y creencias de cada persona, como así también su procesamiento cognitivo y sus posibles distorsiones, que a su vez pueden ser accesibles a la conciencia, para lo cual deben emerger a través de la memoria de trabajo.

Los efectos terapéuticos observados en la psicoterapia, pueden ser comprendidos como resultado de estos procesos cognitivos, donde la palabra es un estímulo ambiental con la adecuada carga emocional, necesario para generar los cambios almacenados en la memoria de largo plazo. Este proceso involucra la expresión de ciertos genes, con la consiguiente síntesis de nuevas proteínas, que a su vez participan en el proceso de crecimiento y remodelación de nuevas conexiones sinápticas, constituyendo un proceso epigenético. Tal proceso de neuroplasticidad tiene a su vez su correlato clínico en la psico-plasticidad, es decir, en las diversas modificaciones que se pueden observar como resultado de la psicoterapia.

**Palabras clave:** Lenguaje – Memoria – Cognición – Emoción-

### **Neurobiological foundations of psychotherapy**

The study of the neurobiological basis of psychotherapy implicates the knowledge to understand diverse mental functions, as well as the underlying neural structures and the molecular processes involved in these functions. Therefore, psychotherapy represents a learning process, where spoken words are perceived as stimuli, which in turn are interpreted as language. Those stimuli take part of the cognitive processing, producing an impact, depending on their content as well as their emotional relevance, which in turn determines the passage of cognitions from the short term to the long term memory. The content stored in the long term memory includes the cognitive processing and its possible distortions, which in turn may emerge to the consciousness through the working memory.

Therefore, the therapeutic effects of psychotherapy may be understood as a result of these cognitive processes, where spoken words constitute environmental stimuli with the necessary emotional relevance to determine the storage in the long term memory. This involves the expression of certain genes and the consequent protein synthesis, which participate in the growing and remodeling of synaptic connections, constituting an epigenetic process. Therefore, neuro-plasticity represents the underlying biological process of psycho-plasticity, which in turn represents the clinical outcome resulting of an effective psychotherapy.

**Key words:** Language – Memory – Cognition – Emotion.

## **Introducción**

El estudio de las bases neurobiológicas de la psicoterapia, es decir de la terapia mediada por la palabra, implica el conocimiento de cada una de las funciones mentales involucradas, como así también el de las estructuras nerviosas y componentes moleculares de los mismos procesos neurobiológicos que subyacen y brindan soporte a dichas funciones mentales. Si bien existe una gran superposición de procesos que ocurren de manera simultánea, y a su vez se integran y retroalimentan mutuamente, es posible describir un cierto orden secuencial que nos permita abordar los conocimientos de manera ordenada y sistemática. En ese sentido, podemos definir la psicoterapia como un proceso de aprendizaje, donde el psicoterapeuta intenta abordar los problemas que plantea el paciente mediante la aplicación de técnicas que involucran, de modo predominante aunque no exclusivo, el uso de la palabra.

Una de las más sorprendentes y maravillosas posibilidades humanas es la capacidad de aprendizaje. Esto es posible en virtud de la capacidad de registrar, almacenar y evocar datos, o sea el conjunto de operaciones mentales que conforman una función inseparable del aprendizaje, que es la memoria. El aprendizaje y la memoria fueron durante siglos el punto de convergencia de estudios provenientes de tres vastas disciplinas cuya individualización se consolidó durante el siglo XIX: la filosofía, la psicología y la biología [1]. La cultura es el resultado de este proceso, cuya factibilidad se apoya en funciones mentales superiores, como el lenguaje, el aprendizaje y la memoria. En un plano individual, la progresiva inserción del ser humano en su mundo requiere de una acumulación flexible y creativa de recursos motores e intelectuales para interactuar satisfactoriamente con su entorno, cuya adquisición y consolidación están fuertemente teñidos por componentes afectivos y emocionales que colaboran para que esta interacción sea más o menos satisfactoria para el individuo. El lenguaje es la herramienta con la que la persona se construye y a su vez construye su manera de ver y relacionarse con los otros y con su entorno. A través del lenguaje la persona incorpora, procesa y almacena información que es codificada en términos lingüísticos y puede ser recuperada en la conciencia. Por otra parte la memoria de lo aprendido mantiene la integridad del yo individual articulando la realidad temporal en una unidad que posibilita el aprendizaje y el cambio.

La posibilidad de entender la psicoterapia en términos de aprendizaje abre las puertas a la validación y comprensión científica de procesos que cuentan actualmente con una apoyatura empírica, al tiempo que facilita el acercamiento trans-disciplinario entre la filosofía, la psicología y las neurociencias. Considerando que la psicofarmacoterapia puede generar un aprendizaje a nivel celular y molecular, es posible pensar en un proceso similar como consecuencia de la psicoterapia, con una vía final común neurobiológica cuya activación sería responsable de los éxitos psicofarmacológicos y psicoterapéuticos

## **Neurobiología del lenguaje**

El lenguaje representa una forma de expresión cognitiva-emocional, mediante la cual cada persona puede comunicar sus ideas, sus pensamientos y sus sentimientos. Dicho sistema de expresión está codificado por símbolos verbales, que son las palabras que forman los diferentes lenguajes, tanto en su forma hablada como escrita.

El lenguaje no solo involucra los contenidos verbales, sino también una amplia gama de códigos no-verbales que incluyen gestos, diferentes tonos de voz, expresiones faciales y diversas posturas corporales que pueden acompañar a las palabras, enfatizando o modificando el sentido de las mismas. De esta manera, la palabra expresada por una persona, tanto de manera hablada como escrita, representa un estímulo, ya sea auditivo o visual, que puede ser percibido por otra persona, sobre la cual puede generar algún tipo de impacto, ya sea por su contenido a nivel del procesamiento cognitivo o por su relevancia emocional. Por lo tanto, la palabra entendida como estímulo, si se aplica durante un tiempo e intensidad suficiente, constituye potencialmente un generador de aprendizajes de corto y largo plazo incorporados como tales en la memoria implícita o en la memoria explícita.

Asimismo, el lenguaje implica una forma de procesar información, que a su vez requiere de otras funciones que operan de manera integrada. La percepción sensorial implica la posibilidad de transformar la información, de manera que un estímulo ambiental pueda ser codificado como una señal neural capaz de ser captada y transmitida por las vías sensoriales al sistema nervioso central (SNC), donde la señal puede ser decodificada adecuadamente para ser interpretada como palabra dentro del sistema de procesamiento cognitivo representado por el lenguaje [2]. De esta manera, el lenguaje no es solo un código de comunicación psico-social, el cual permite un eficaz intercambio de información entre diversas personas, sino que organiza nuestra propia experiencia sensorial y expresa nuestra conciencia de identidad, incluyendo nuestros pensamientos y nuestros sentimientos.

El procesamiento cognitivo de la palabra ha sido estudiado por numerosos investigadores, quienes han propuesto interesantes modelos neurobiológicos que intentan explicar el recorrido que realiza la palabra en el SNC [2,3]. El proceso comienza con la percepción auditiva de los fonemas, que a su vez son reconocidos como palabras dentro de un contexto psico-social, como sonidos que intentan comunicar un mensaje. De acuerdo al Modelo de Wernicke-Geschwind [3] la percepción auditiva de la palabra hablada y la percepción visual de la palabra escrita son procesadas de manera independiente antes de acceder al área de Broca y a las regiones implicadas en el procesamiento del significado y expresión del lenguaje. Además estas vías conducen información referida a las palabras que implican un sentido y poseen un significado, mientras que los sonidos que no se corresponden con palabras reconocibles pueden ser procesados por vías diferentes a las descriptas, de manera que habría un procesamiento para el sonido, es decir el medio que contiene y transmite las palabras, y simultáneamente un procesamiento cognitivo del contenido, es decir del significado intrínseco del lenguaje [3].

#### *Lenguaje, memoria y aprendizaje*

Las palabras permiten designar y organizar la información referida a todo lo que una persona conoce acerca del mundo que lo rodea, así como también para construir y definir su propia identidad. Este procesamiento involucra importantes funciones cognitivas, como la memoria y el aprendizaje, mediante las cuales la información percibida a modo de estímulos ambientales es incorporada y almacenada. El aprendizaje constituye el proceso mediante el cual una persona, desde las edades más tempranas va incorporando información acerca de sí mismo y del mundo que lo rodea, que a su vez se va almacenando en la memoria. La información aprendida, ya sea a modo de conocimientos o creencias, se va organizando y sistematizando, constituyendo esquemas cognitivos, que a su vez representan las bases sobre las cuales se va construyendo todo el sistema de creencias y de valores de cada persona [4].

La información percibida puede permanecer durante períodos relativamente breves en la memoria de corto plazo, de manera que su incorporación en la memoria de largo plazo depende fundamentalmente de su potencial relevancia emocional [5,6]. Esto incluye datos autobiográficos, como así también fragmentos de información adquirida del medio, por la propia experiencia o por medio de otras personas, todo lo cual se almacena como memoria explícita, y por lo tanto es fácilmente accesible al registro consciente, puede ser definido y expresado en palabras y puede ser organizado en secuencias narrativas, que a su vez permite su comunicación por medio del lenguaje.

De esta manera, se puede definir un proceso de aprendizaje basado en la adquisición de información referida al sujeto y su entorno, incluyendo objetos, personas, lugares, momentos y eventos, que son fácilmente accesibles al registro consciente y pueden ser transmitidos mediante la palabra, constituyendo la memoria explícita, y otro proceso de aprendizaje, referido a la adquisición de habilidades motoras y perceptivas, procedimientos que son aprendidos e incorporados de manera inconsciente y que resultan difícilmente accesibles al registro consciente, constituyendo la memoria implícita [2].

### *Neurobiología de la memoria explícita*

La memoria explícita involucra una memoria semántica, que incluye los conceptos aprendidos, y una memoria episódica, que permite evocar y referir las experiencias ocurridas, constituyendo la narrativa autobiográfica.

El sistema neural involucrado en la memoria de largo plazo se ubica en el lóbulo temporal medial e incluye estructuras como el hipocampo y las cortezas transicionales. De esta manera, la información percibida es transmitida a las cortezas sensoriales unimodales, donde se van constituyendo representaciones acerca de los estímulos percibidos, y a las cortezas asociativas, como la parieto-temporo-occipital (PTO), donde la información se integra en representaciones polimodales. Las cortezas asociativas, transmiten la información a las cortezas transicionales, como la corteza entorrinal, donde la información es transmitida al hipocampo, la estructura neuroanatómica donde la información es procesada en función de diversos contextos, generando representaciones aún más complejas, que pueden perdurar durante determinados periodos. De esta manera, el hipocampo puede almacenar información, operando como una estructura facilitadora intermedia, para luego transferirla nuevamente a las cortezas transicionales, donde la información puede ser almacenada como memoria de largo plazo [2].

### *Neurobiología de la memoria implícita*

Si bien el hipocampo participa en el procesamiento cognitivo, los estímulos percibidos con las variables contextuales, la valoración emocional depende fundamentalmente de la amígdala, y este procesamiento se desarrolla en el marco de la memoria implícita, cuya formación y consolidación, así como su evocación y recuperación, no dependen de un procesamiento cognitivo voluntario, deliberado y conciente. Se ha descrito un tipo de aprendizaje implícito asociativo, donde se observa la relación entre diversos estímulos y respuestas, y un tipo no-asociativo, donde se observa la variación en el tipo de respuesta en presencia de un mismo estímulo. A su vez, el aprendizaje asociativo incluye al condicionamiento clásico y al condicionamiento operante.

La posibilidad de que exista algún tipo de aprendizaje que involucre la adquisición y consolidación de cierta información en la memoria implícita está en función del valor adaptativo de dicha información, y ese valor adaptativo está en estrecha relación con su posible relevancia emocional. Esta valoración depende fundamentalmente de la amígdala y su red de conexiones con las diversas estructuras neurales involucradas.

### *Memoria emocional*

La evocación de un evento, ya sea una experiencia personal o una información referida por otros medios, permite identificar fácilmente un contenido concreto acerca de lo ocurrido, así como también una cierta carga emocional en relación a lo ocurrido [5].

El hipocampo participa en la memoria explícita acerca de situaciones que involucran cierta carga emocional, lo cual permite evocar una representación cognitiva acerca de un evento y las experiencias emocionales asociadas al mismo, que su vez pueden ser evocadas y referidas verbalmente como emociones y sentimientos. Esto implica una representación cognitiva de una situación emocional, es decir la memoria acerca de una emoción. La memoria emocional involucra la activación de un repertorio de reacciones somáticas características de dicha emoción, lo cual representa un tipo de memoria implícita, cuyo control es ejercido por la amígdala. La amígdala forma parte de un circuito regulatorio que incluye al hipocampo, quien aporta la información correspondiente a las variables contextuales, y la corteza medial prefrontal (CPFM), o corteza orbito-frontal (COF), quien regula la reactividad de la amígdala, permitiendo establecer el grado en que la amígdala va a expresar las respuestas emocionales. La COF, junto con la corteza dorso-lateral (CDL), o corteza prefrontal dorso-lateral (CPF DL), constituyen las dos regiones principales de la CPF. Si bien ambas participan en la planificación de la acción y la

toma de decisiones, la CDL tiene mayor participación cuando la decisión es atencional, mientras que la COF tiene mayor importancia cuando la decisión se basa en información emocional. La COF tiene importantes conexiones con la corteza cingulada anterior (CCA) y la amígdala. Estas conexiones regulan afecto y conducta por medio de la recompensa o el castigo, y participan en la construcción de vínculos afectivos. La amígdala funciona como un órgano de evaluación del peligro, seguridad y familiaridad en situaciones donde es necesario evaluar las posibilidades de acercamiento o evitación. En conjunto con la COF, la amígdala confiere valor emocional a los objetos percibidos, tanto en base a información innata como aprendida, y traduce ese tono emocional en un estado corporal acorde con la evaluación [7].

La amígdala estimula la actividad del hipocampo en el procesamiento emocional de la memoria mediante la liberación de NA y cortisol por parte de otras estructuras. A través de esta información el hipocampo reconoce que esta información es emocionalmente relevante. El hipocampo participa en la organización contextual de la información, tanto temporal como espacial y también participa en la evaluación de la información, comparando diferentes recuerdos almacenados en la memoria de largo plazo y haciendo inferencias en función de nuevas experiencias. Dada la interconexión recíproca entre circuitos amigdalinos e hipocámpales, la disminución de actividad hipocámpal puede conducir a un aumento de la influencia de la memoria emocional amigdalina, condicionando tanto la afectividad como la conducta, con sus consecuencias clínicas.

El tono emocional puede jugar un importante rol en la adquisición de memoria acerca de un evento, fundamentalmente en la evocación del evento, como un recuerdo con carga emocional. Es la emoción asociada al evento, más que la valoración del evento, lo que permite recordarlo más fácilmente. Esto ocurre a expensas de otra información adicional, que puede ser fácilmente desechada o simplemente ignorada. Los estímulos emocionales y funciones atencionales corren por vías neurales paralelas antes de integrarse en la CCA. Esto explica por qué un estímulo emocional puede interferir, mucho más que una simple distracción, en la concentración requerida para una tarea.

Una situación de relevancia emocional puede ser evocada de manera consciente y explícita, mediante el sistema que involucra al sistema hipocámpal, generando una memoria explícita acerca de una situación emocionalmente relevante, o bien puede ser evocada de manera implícita, mediante el sistema que involucra a la amígdala, generando una memoria emocional implícita. En situaciones traumáticas ambos sistemas se activan simultáneamente, lo cual genera la idea de que ambos procesos son parte de un mismo sistema.

### *Memoria de trabajo y conciencia*

Para poder conocer los contenidos de la memoria explícita almacenada en el largo plazo es necesario que dichos contenidos puedan ser accesibles a la conciencia, para lo cual deben aflorar a través de la ventana que ofrece la memoria de trabajo, o memoria operativa.

La conciencia representa una función cognitiva compleja, que involucra la percepción subjetiva de un conocimiento, el “darse cuenta” de algo en un momento dado, y el procesamiento subjetivo de dicha información. Dicha experiencia incluye la percepción subjetiva de ser alguien, una determinada persona en un determinado momento [8, 9]. En ese sentido, se entiende por conciencia al registro subjetivo de la propia existencia, el darse cuenta de las propias sensaciones o de los estímulos percibidos desde el medio ambiente, y los pensamientos generados a partir de dicho registro [10,11,12].

Numerosos autores que han investigado sobre la conciencia coinciden en ciertos aspectos esenciales [13, 14]. La conciencia es personal, involucra a un sujeto que es consciente, quien a su vez tiene un punto de vista limitado por su propia subjetividad [15, 16]. Su contenido es estable durante breves periodos, y si bien tiende a variar entre lapsos prolongados, mantiene cierta continuidad en el tiempo, de manera que la memoria permite mantener conectada la conciencia

del momento presente con la conciencia del pasado. La conciencia es también gradual y selectiva, pudiendo identificarse contenidos más focales y otros más periféricos, y se nutre permanentemente de la información provista por las diferentes vías sensoriales, así como también por la información provista por la memoria de corto y de largo plazo. La conciencia se encuentra permanentemente vinculada, y de este modo es también condicionada, por las otras funciones cognitivas, incluyendo la percepción, la atención, la memoria, la planificación de la acción, el pensamiento y la emoción, que a su vez pueden hacerse concientes en determinadas circunstancias [10]

Ser conciente de algo significa saberlo y tenerlo en mente, aunque no esté en el foco de la conciencia en un momento dado, lo cual ha llevado a concebir el concepto de *conciencia* como sinónimo de *mente*. Aquí se agrega el concepto de auto-conciencia para referirse a toda la construcción social y cultural que permite a una persona definirse a sí misma [17]. En ese sentido la conciencia de sí mismo es la expresión de la identidad de un sujeto, sobre la base de su propia percepción y de la información autobiográfica almacenada en su memoria explícita de largo plazo. Se incluyen aquí todos los aspectos esenciales que hacen a la identidad de una persona, lo que determina que una persona sea quien es y que a su vez sea conciente de su identidad [9,18].

Numerosos trabajos apuntan a la asociación entre la conciencia y la memoria de trabajo, o memoria operativa, e incluso se ha propuesto a la memoria operativa como el escenario de la conciencia, de manera que un determinado contenido conciente puede ser definido como una representación de un determinado proceso mental en la memoria operativa [5].

La memoria de trabajo, o memoria operativa, consiste en la función de mantener una representación activa de una cierta información, durante un breve periodo de tiempo, de manera de mantener dicha información disponible para su utilización. La información así pensada es tenida en cuenta para la planificación de la acción y la toma de decisiones.

De esta manera, la memoria operativa incluye los procesos que permiten mantener los contenidos mentales en el foco de la conciencia, incluso en ausencia de estímulos ambientales que provoquen dichos contenidos. Si bien este proceso incluye numerosas regiones cerebrales, la CPF representa una región crítica. En presencia de un estímulo percibido, la información pertinente puede permanecer durante breves periodos en el registro de la memoria de corto plazo. Esta información es cotejada e integrada con el registro previamente almacenado en la memoria de largo plazo, mediante la activación del sistema hipocámpal, y con el tono emocional, provisto por la amígdala. Estos registros se integran y mediante proyecciones a la COF pasan a la memoria operativa, que se desarrolla en la CPFDL, donde tiene lugar el procesamiento conciente. Aquí es donde afloran los contenidos que pueden ser referidos en el contexto de la psicoterapia, y aquí es donde podrán tener lugar las interacciones entre paciente y terapeuta, con vistas a lograr las modificaciones propias de las intervenciones terapéuticas, que a su vez serán aprendidas y almacenadas nuevamente en la memoria de largo plazo.

### **La psicoterapia en acción**

Podemos concebir la psicoterapia como un proceso de aprendizaje, donde la intervención terapéutica opera como estímulo, un factor ambiental cuyo impacto se traduce en la memoria de largo plazo, lo cual involucra un proceso de neuroplasticidad, y por lo tanto requiere de la regulación de la expresión de ciertos genes, constituyendo de esta manera un proceso epigenético. Se denomina epigenética a la disciplina que se ocupa de la influencia de los factores ambientales en la expresión genética. [19]. Los mecanismos epigenéticos son altamente dinámicos, suelen ser reversibles y dependen de la regulación de la expresión de los genes, mediada por diversos factores de transcripción. En ese sentido, la psicoterapia puede funcionar como un proceso modulador de diversos factores de transcripción mediante el uso de la palabra.

Existen diferentes modelos en psicoterapia que hacen hincapié en diversos aspectos psicológicos relacionados con la posibilidad de lograr cambios y diferentes explicaciones acerca de la incidencia de estos factores en los procesos psicopatológicos. Considerando los factores que poseen en común los diversos abordajes, y de hecho el paradigma actual se dirige hacia la integración, podríamos definir genéricamente a la psicoterapia como una serie de procedimientos basados en la comunicación, es decir en una relación humana, con el fin de modificar pensamientos, imágenes, emociones, sensaciones y conductas de una persona, y sus modos de comunicarse y vincularse, dentro de un marco social y cultural. Su finalidad es promover la autonomía de la persona, aumentar sus recursos, su capacidad de controlabilidad y su capacidad de adaptación, mejorando la calidad de vida.

El proceso psicoterapéutico comienza con la palabra del paciente, quien expresa sus problemas al psicoterapeuta con la intención de buscar soluciones a su padecimiento. Para que alguien pueda expresar una idea, una emoción o un pensamiento, debe existir un registro de eso mismo en algún lugar de la memoria, que puede almacenarse de manera inconsciente pero que oportunamente debe emerger a la conciencia. El registro consciente de los estados emocionales permite sentir las emociones y referirlas a modo de sentimientos, como así también conocer los pensamientos asociados. El lenguaje es el medio que permite la expresión de los propios sentimientos y pensamientos, que a su vez pueden ser transmitidos y compartidos con otras personas. Este intercambio verbal, enriquecido con todo el conjunto de códigos de comunicación no-verbal que lo acompaña, permite acceder al registro subjetivo que cada persona tiene acerca de sí mismo y de su vida, como así también de los problemas que le conciernen. Dicha información incluye los aspectos emocionales que determinan sus sentimientos y sus estados de ánimo actuales, sus síntomas somáticos y sus conductas relacionadas, como así también las ideas y pensamientos que pueda tener al respecto.

De acuerdo con el modelo cognitivo [4], cada persona va incorporando conocimientos y creencias acerca de sí mismo y del mundo que lo rodea, desde las etapas más tempranas de la vida. Esta información se va almacenando en la memoria de largo plazo, constituyendo esquemas que permiten organizar y estructurar los conocimientos y las creencias aprendidas. Los esquemas cognitivos pueden ser funcionales, permitiendo organizar la información referida a cada persona y a su entorno de manera eficaz y adaptativa, o bien pueden incluir aspectos disfuncionales, que a su vez pueden generar distorsiones en la forma como cada persona va procesando la información referida al entorno y a sí mismo. Estos esquemas cognitivos pueden constituir una predisposición disfuncional, generando un terreno vulnerable en aquellos aspectos del individuo relacionado con el contenido de tales esquemas. Una vez establecidos, estos esquemas quedan almacenados en la memoria de largo plazo, y ante la presencia de eventos que los evocan y activan, pueden pasar a la memoria operativa y por ende a la conciencia, dando lugar a los sesgos cognitivos. De esta manera, las distorsiones del procesamiento cognitivo pueden generar una variedad de síntomas emocionales que pueden traducirse en diversas manifestaciones clínicas.

El procesamiento cognitivo comienza con la percepción sensorial de los estímulos ambientales y con el particular grado de atención que cada persona les presta en un determinado momento. La información pertinente a los estímulos percibidos llega al SNC, donde es reconocida y procesada como un nuevo factor ambiental. El impacto más rápido se produce a nivel del sistema límbico, donde la información más reciente impacta en la amígdala, aun antes de cualquier procesamiento a nivel cortical, generando una rápida respuesta adaptativa, mediada principalmente por la activación del sistema nervioso autónomo (SNA). Esta respuesta primaria, previa al registro consciente, cumple un rol fundamental generando un estado de alerta y la correspondiente predisposición somática para reaccionar rápidamente en presencia del nuevo estímulo. Al mismo tiempo la información es sometida a una evaluación primaria, básicamente de tipo emocional, que determina las características positivas o negativas del estímulo. La información procesada a nivel cortical, incluyendo los distintos niveles de cortezas sensoriales y las cortezas asociativas, permite una evaluación secundaria, que involucra un procesamiento

cognitivo más complejo, donde se consideran las características del estímulo y fundamentalmente de los propios recursos para afrontar la situación.

En función de esta evaluación cognitiva, que involucra un procesamiento conciente, se puede planificar la estrategia de afrontamiento que resulte más adecuada, la cual se traduce en todo el repertorio de respuestas adaptativas que normalmente caracteriza la interacción de cada persona con su entorno. Este proceso puede resultar exitoso, en la medida en que sirva para responder a los intereses de la propia persona, o puede estar sesgado por diversas distorsiones en el modo en que la persona evalúa las características de los estímulos, del contexto, o de la eficacia de los propios recursos, determinando ciertas deficiencias en el modo de respuesta, lo cual a su vez se traduce en las manifestaciones afectivas, emocionales, somáticas y conductuales que caracterizan a los diversos cuadros clínicos.

Las intervenciones terapéuticas permiten actuar de manera deliberada en este proceso, intentando identificar los posibles errores o distorsiones en el procesamiento cognitivo. Estas distorsiones que fueron producidas originalmente y almacenadas en la memoria como creencias pueden ser reemplazadas o modificadas por una visión más adaptativa, realista y eficiente.

La psicoterapia como proceso de aprendizaje entonces se construye a partir de una relación humana que se transforma en potencial agente de cambio, permitiendo intervenciones orientadas a modificar pensamientos, emociones y conductas, constituyendo procesos de neuroplasticidad, que subyacen a los cambios en la memoria de largo plazo, y psicoplasticidad, que se traducen en los cambios observables a nivel cognitivo, emocional y conductual.

De esta manera, los modelos psicoterapéuticos constituyen teorías que intentan comprender y explicar los diversos procesos y sucesos, ordenarlos dentro de un patrón coherente y predecible con el fin de lograr la percepción de que la experiencia puede estar bajo el propio control del individuo. Esto permite aumentar su dominio personal y este aumento se relacionará con un incremento en la autonomía y efectividad, de modo tal que un paciente a través del proceso terapéutico pueda realizar un recorrido que partiendo de una posición de mayor pasividad desarrolle una posición activa de cambio y responsabilidad. No sólo en su capacidad adaptativa, sino también en la búsqueda de su autotrascendencia [20]. De esta manera, muchos aspectos de la conducta son el resultado de la capacidad para aprender de la experiencia. En realidad somos quienes somos por lo que aprendemos y recordamos. También aprendemos conductas disfuncionales y estas pueden producir alteraciones psicológicas. Afortunadamente lo que se aprende se puede desaprender por medio de la psicoterapia.

#### *Aspectos neuromoleculares de la memoria*

Las primeras aproximaciones a los procesos neuromoleculares involucrados en el aprendizaje se obtuvieron de estudios realizados en *aplysia*, un caracol marino cuyas conexiones sinápticas permiten por su simpleza estudiar diversos eventos modulatorios involucrados en la adquisición de memoria. Este modelo permitió abordar el estudio de tipos sencillos de aprendizaje, como son la habituación y la sensibilización.

La presencia de un estímulo ambiental conduce a la activación de una neurona sensorial, que a su vez origina una respuesta refleja a partir de la activación de una neurona motora, constituyéndose de esta manera un circuito elemental de comunicación neuronal. La aplicación repetitiva del mismo estímulo puede conducir a la activación de interneuronas modulatorias, colocadas en el circuito neuronal a manera de puente entre la neurona sensorial y la motora y cuya actividad puede, en función de la intensidad y persistencia de la misma, generar cambios permanentes en las interconexiones sinápticas. Estos cambios plásticos pueden explicar tanto el reforzamiento como el debilitamiento de las conexiones sinápticas, tal como se observa en dichos procesos de aprendizaje.



La habituación se produce en presencia de un estímulo repetitivo que es reconocido como inofensivo, con la consiguiente disminución de la respuesta evocada por dicho estímulo. En este proceso se observa una disminución progresiva en la liberación del neurotransmisor hacia la neurona motora, con el consiguiente debilitamiento de la fuerza sináptica y amortiguación conductual de la respuesta refleja. De esta manera, el organismo economiza energía a través del reconocimiento y aprendizaje de la falta de peligrosidad del estímulo aplicado. Por el contrario, la sensibilización es un proceso más complejo que se produce ante la aplicación repetitiva de un estímulo percibido como amenazante, lo cual conduce a un reforzamiento sináptico de la red neuronal primaria conformada por la neurona sensorial en contacto con la neurona motora, a partir de un aumento de la liberación del neurotransmisor. En este caso, la vía original es modulada por una vía diferente cuya neurona sensorial estimula una interneurona moduladora, la que a su vez regula la liberación del neurotransmisor hacia la neurona motora responsable de la respuesta refleja [2].

Estos dos tipos básicos de aprendizaje muestran cómo los organismos se valen de una misma sinapsis para generar modos de almacenamiento de información diferentes a partir de cambios plásticos en el modo de funcionamiento de la sinapsis. El aprendizaje de las respuestas persiste en el tiempo según la intensidad y frecuencia de los estímulos. Los estudios neuro-moleculares pre- y post-sinápticos desarrollados a partir de estos modos de aprendizaje, y su consolidación en función de la intensidad y persistencia de los estímulos, ofrecen un modelo que permite comprender los mecanismos de neuroplasticidad que pudieran ocurrir durante una interacción psicoterapéutica.

En todo proceso de aprendizaje existe un momento inicial, donde se produce una modulación a corto plazo, y un segundo momento donde, si el proceso iniciado previamente se sostiene con la adecuada intensidad y durante el tiempo apropiado, se genera la inducción de cambios permanentes. Los aprendizajes adquiridos son posibles en función de la memoria y se correlacionan evidentemente con los eventos neurobiológicos que sostienen el almacenamiento, consolidación y evocación de información en lo que tradicionalmente se conoce como memoria de corto plazo y memoria de largo plazo. El primer tipo de memoria estaría relacionada con los cambios neuromoleculares ocurridos en la sinapsis luego de pocas aplicaciones de un estímulo, mientras que los de largo plazo derivan de los cambios sinápticos luego de una aplicación de estímulos intensa y persistente.

#### *Neurotransmisión y regulación transcripcional*

Todas las células de un mismo organismo contienen la misma carga de ADN. Sin embargo las formas y funciones particulares de cada tipo de célula es el resultado de la expresión selectiva de cierta parte de su repertorio genético. Los genes constituyen secuencias específicas de ADN capaces de codificar la información necesaria para la síntesis de una determinada proteína. Diferentes mecanismos de activación o represión genética son los responsables de las diferencias y variedades celulares. La transcripción de estos fragmentos de ADN en ARN mensajero (ARNm) permite que este último sea traducido a proteínas.

Los mecanismos de regulación transcripcional son esenciales para comprender los procesos de aprendizaje. Básicamente un aprendizaje almacenado en la memoria de largo plazo implica un cambio en la expresión del genoma, lo que se traduce en la activación o supresión de la síntesis de ciertas proteínas. Cada gen posee una región codificante, que es la que contiene la información pertinente para la síntesis de una proteína, y una región que controla la expresión del gen, es decir que ejerce la regulación transcripcional. El área de control se subdivide a su vez en un sector regulador y uno promotor. El sector regulador contiene elementos de respuesta, fragmentos de ADN que pueden activarse en respuesta a la presencia de diversos factores de transcripción, actuando como activadores o represores de la transcripción. Los mecanismos moleculares que resultan de la unión de neurotransmisores a sus receptores, con la consiguiente activación de segundos mensajeros, convergen en la activación de diversos factores transcripcionales, ejerciendo efecto regulatorio sobre la expresión genética.

Los neurotransmisores ejercen su modulación actuando sobre receptores ionotrópicos, que constituyen canales iónicos donde el acoplamiento del neurotransmisor genera cambios conformacionales que modifican la permeabilidad del canal, y receptores metabotrópicos, donde la interacción del neurotransmisor genera una cascada de eventos intracelulares que conducen indirectamente a la modificación del canal, permitiendo una modulación más fina. Dichos receptores son los responsables de la cascada de eventos que conducen a la modulación de corto plazo. El neurotransmisor, que actúa como primer mensajero de esta cascada de eventos moleculares, al acoplarse a un receptor metabotrópico genera cambios conformacionales en una proteína G, la cual a su vez puede activar una enzima, la adenil-ciclasa (AC), la cual transforma el ATP en AMPc, un segundo mensajero responsable de conducir la información al interior celular. La posibilidad de generar varias moléculas del segundo mensajero a partir del estímulo de un único neurotransmisor es responsable de la amplificación de la respuesta. El AMPc se une a otra enzima, la protein-quinasa A (PKA), que a su vez está formada por una subunidad reguladora y una subunidad catalítica. Al unirse a la subunidad reguladora permite la acción de la subunidad catalítica, la cual conduce a la fosforilación de diversas proteínas, lo cual se traduce en la activación de las mismas. Algunas de estas proteínas constituyen factores transcripcionales, como el CREB (*cAMP response element binding protein*). La unión de este factor a su sitio específico, una porción de ADN denominada CRE (*cAMP response element*), permite activar la expresión de ciertos genes, lo cual se traduce en la síntesis de proteínas codificadas por los mismos, poniendo en marcha los mecanismos de memoria de largo plazo. De esta manera, la activación o inhibición de la expresión de ciertos genes, así como la frecuencia de dichos procesos regulatorios, es de crucial importancia para comprender los procesos de aprendizaje a largo plazo [21].

#### *Bases moleculares de la memoria*

Los cambios que inducen una modulación permanente fueron originalmente descritos en neuronas sensoriales de *aplysia*, donde un único pulso de serotonina puede producir un incremento transitorio de AMPc y las unidades catalíticas de la PKA son liberadas por un corto periodo de tiempo en la terminal pre-sináptica, fortaleciendo la comunicación entre la neurona sensorial y la motora post-sináptica. Con pulsos repetidos de serotonina las subunidades catalíticas se traslocan en número significativo al interior del núcleo activando genes críticos para los procesos de memoria a largo plazo y crecimiento de las conexiones sinápticas. Luego, es posible afirmar que, neuromoduladores como la serotonina, que son capaces de actuar a través de receptores metabotrópicos, son esenciales para explicar los procesos de aprendizaje debido a la cascada de fenómenos moleculares que generan, con la habilidad para modificar la arquitectura neuronal en forma estable.

De esta manera, la modulación a corto plazo depende de cambios moleculares citoplasmáticos originados a partir de la unión de un neurotransmisor a un receptor y la activación de la AC que, generando AMPc, amplifica la respuesta activando a la PKA, capaz de introducir cambios conformacionales en canales iónicos y otras proteínas. La modulación a largo plazo depende de la continuidad en el tiempo de este proceso citoplasmático y de su traslocación al núcleo celular, reservorio natural del genoma cuya expresión deberá modificarse para generar aprendizajes en el largo plazo. Si el estímulo sobre la PKA persiste puede activar también a otras PK, como la MAPK (*mytogen activator protein kinase*), y ambas, la PKA y la MAPK, son traslocadas al núcleo, donde pueden activar diversos factores transcripcionales, fundamentalmente el CREB 1. La fosforilación de este factor se traduce en su activación, la cual ejerce por medio de la unión a su sitio específico, denominado CRE, ubicado en la región promotora de ciertos genes, activando la expresión de los mismos.

Los genes así activados constituyen los llamados genes de respuesta inmediata. Uno de ellos codifica una enzima denominada "ubiquitin hidrolasa", la cual ejerce un mecanismo de retro-alimentación positiva (*feed-back*), destruyendo las unidades regulatorias de la PKA. Esto permite a la PKA continuar activa independientemente de que los niveles de AMPc hayan vuelto a la

normalidad, manteniendo la fosforilación proteica. Otros genes activados incluyen al C/EBP (*CAAT box/enhancer binding protein*), el AF (*activating factor*) y el EF (*elongation factor*), los cuales participan en el crecimiento y desarrollo de nuevas conexiones sinápticas [21]. Existe también una molécula llamada CREB 2, capaz de impedir este proceso, ya sea bloqueando la acción del CREB 1, o actuando directamente a nivel del CRE. El CREB 2 es también regulado por MAPK, la cual puede ejercer una regulación independiente y por ende puede explicar la variabilidad de los procesos de adquisición de información, de manera que la remoción de dicho factor podría facilitar los procesos de consolidación en el largo plazo.

Más recientemente, se ha demostrado también que la activación de la cascada cAMP-PKA-CREB puede generar la activación del BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), un importante factor neurotrófico que cumple funciones esenciales en los procesos de neuroplasticidad [21].

Estos eventos pre-sinápticos deben acompañarse de eventos post-sinápticos complementarios que faciliten la consolidación de los cambios o adquisiciones a partir de la formación de nuevas conexiones sinápticas. Esto quiere decir que los cambios descritos en la pre-sinapsis se acompañan de otros similares en la post-sinapsis. La coordinación de estos cambios es imprescindible para el logro de la consolidación.

#### *Aspectos moleculares de la memoria explícita*

Tal como hemos descrito previamente, la memoria implícita es el tipo de memoria necesaria para el desarrollo de diversas habilidades motoras y perceptivas, y se expresa mediante el ejercicio de dichas habilidades, sin registro conciente y sin necesidad de recordar eventos pasados. La memoria explícita, o declarativa, requiere del recuerdo conciente y es el tipo de memoria involucrada en el registro de eventos, lugares, personas, animales y objetos. La memoria explícita involucra un sistema especializado en el lóbulo temporal medial, que incluye al hipocampo y regiones adyacentes [22]. Al igual que la memoria implícita, la memoria explícita tiene una fase de corto plazo y una fase de largo plazo, la cual requiere de la síntesis de proteínas [23].

La vía perforante, la principal vía de entrada al hipocampo, presenta un tipo de plasticidad dependiente de la actividad, denominada potenciación de largo plazo (*long term potentiation*, LTP) [24]. Se ha demostrado que la LTP hipocámpal involucra una fase temprana y una fase tardía. La fase temprana, producida por una única secuencia de estímulos, puede durar aproximadamente 2 horas y no requiere la síntesis de proteínas [25], sino que involucra modificaciones de proteínas ya existentes de manera de reforzar las conexiones sinápticas pre-existentes. La fase tardía resulta de la estimulación repetida de varias secuencias de estímulos, puede durar más de 24 horas y requiere la síntesis de proteínas. Al igual que en la adquisición de memoria implícita de largo plazo, involucra la activación consecutiva de la PKA, MAPK, y CREB, y genera el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas [26].

En cierta porción del hipocampo, como la región CA1, se puede inducir LTP post-sináptico mediante la activación de receptores glutamatérgicos de tipo NMDA, lo cual genera el influjo de  $\text{Ca}^{++}$  en la neurona post-sináptica, que uniéndose a la Ca/calmodulina estimula a la Ca/calmodulin-kinasa y conduce a la inserción de nuevos receptores AMPA, mayor sensibilidad al glutamato y a la existencia de mensajeros retrógrados que incrementan la liberación de transmisor desde la pre-sinapsis. A su vez el ingreso continuo de  $\text{Ca}^{++}$  conduce a un aumento en la actividad de la AC, con formación de AMPc y activación de la PKA, la cual es trasladada al núcleo, donde fosforila al CREB, que a su vez activa la expresión de ciertos genes [2]. De esta manera se genera una cascada de eventos similares a los ocurridos en la pre-sinapsis, lo que contribuye a sostener los procesos de neuroplasticidad, imprescindibles para la nueva arquitectura neuronal resultante del aprendizaje.

## **Conclusiones y perspectivas. Aspectos neuromoleculares de la psicoterapia**

Si la psicoterapia representa un proceso de aprendizaje deberá generar cambios en el plano neuromolecular similares a los observables en otros procesos similares, incluido el inducido por psicofármacos, y deberá apoyarse sobre los mismos conceptos de neuroplasticidad y cambios en la expresión genética sobre los que se apoya todo proceso de aprendizaje. Es probable que el reconocimiento freudiano acerca de la necesidad de repetición y continuidad de encuentros psicoterapéuticos a lo largo del tiempo, no sea más que una experiencia temprana de aproximación empírica a la comprensión de la psicoterapia como un aprendizaje, y por lo tanto de someter al proceso terapéutico a las mismas condiciones en que se dan los procesos de aprendizaje, incluidas la repetición a lo largo del tiempo como una manera de consolidación de dicho aprendizaje. De hecho, se ha demostrado que el uso continuado de psicofármacos por tiempos prolongados permite inducir cambios en la expresión genética, lo cual se traduce en modificaciones a largo plazo que permitan obtener resultados terapéuticos de manera permanente.

Tal como Ebbinghaus lo puso en evidencia a través de sus experimentos hace más de cien años, la repetición es una piedra angular en la consolidación de la memoria, y al decir de Kandel, la repetición hace a la perfección. Este concepto implica, que el aprendizaje funciona a partir de un entrenamiento que se sostiene, apoyándose básicamente en tres pilares. Por un lado el “pilar operativo” que construye el mecanismo apropiado de repetición en frecuencia e intensidad adecuada de estímulos, en segundo término el “pilar emocional” que facilita u obstruye la memorización de lo que se pretende adquirir, y en tercer lugar los factores ambientales.

La experiencia cotidiana demuestra cuánto más rápidamente se adquieren los conocimientos cuando una carga emocional positiva se agrega a un proceso cuya frecuencia e intensidad es suficiente en el tiempo y dentro de un ambiente favorable, y por el contrario conocemos la labilidad de dichos procesos cuando el estímulo es obstaculizado en su adecuada presentación o bien, cuando es fácilmente interferible por factores ambientales e incluso emocionales.

De esta manera, los efectos terapéuticos observados en la psicoterapia, pueden ser comprendidos como resultado de estos procesos cognitivos, donde la palabra es el estímulo con la adecuada carga emocional, necesario para generar los cambios que son almacenados en la memoria de largo plazo. Tal como hemos descrito previamente, este proceso involucra la expresión de ciertos genes, con la consiguiente síntesis de nuevas proteínas, que a su vez participan en el proceso de crecimiento y remodelación de nuevas conexiones sinápticas. Este proceso de neuroplasticidad tiene a su vez su correlato clínico en la diversas modificaciones que se pueden observar como resultado de la psicoterapia, constituyendo una auténtica psicoplasticidad [27].

La ciencia ha recorrido un sendero que ha conducido a una mayor comprensión de los fenómenos de aprendizaje, y ha permitido descender desde el plano filosófico al plano neuromolecular, pasando a través de las estructuras neuroanatómicas involucradas. La complejidad de la realidad humana requiere la articulación de los diversos planos con el fin de brindar mejores recursos diagnósticos y terapéuticos. La psicoterapia como intervención terapéutica representa el más humano de todos los recursos, precisamente porque estimula el contacto interhumano en un nivel de cercanía pocas veces alcanzado. Esto nos lleva a pensar que aprender sobre la psicoterapia, y en especial acerca de sus fundamentos neurobiológicos, es de alguna manera, aprender sobre nosotros mismos.

## **Referencias**

1 - Squire, LR. & Kandel, ER., *Memory: from mind to molecules*, Roberts & Co., 2008

2 - Kandel, ER., Schwartz, JH, Jessell, TM, *Neurociencia y conducta*, Prentice Hall, Madrid, 1997 (traducido de “*Essentials of neural science and behavior*”, Appleton & Lange)

- 3 - Damasio, AR & Geschwind, N, The neural basis of language. *Ann Rev Neurosci*, 7:127-147, (1984)
- 4 - Beck, A. T., (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International Universities Press.
- 5 - LeDoux, JE, The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life. Simon & Schuster, New York, 1998.
- 6 - Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci*, 1998;21:294-9.
- 7 - Damasio, AR, En busca de Spinoza, Editorial Critica, Barcelona, 2003
- 8 - Searle, J., Minds, Brain and Science, Cambridge, Harvard University Press, 1984
- 9 - Searle, J., The mystery of consciousness., A New York Review Book, 1997
- 10 - Zeman, A., *Consciousness*, Brain, 2001, 1263-1289
- 11 - Battafarano, M., Aportes Frankleanos al problema de la conciencia. *Nous boletin de logoterapia y analisis existencial*, 11:81-97 (2007)
- 12 - Kandel, ER., Schwartz, JH, Jessell, TM, *The principles of neural science*, McGraw Hill, 2000
- 13 - Searle, JR, The rediscovery of the mind, Cambridge, MIT Press, 1992
- 14 - Crick, F, The astonishing hypothesis, London, Simon & Schuster, 1994
- 15 - Battafarano, M., Etica y Logoterapia, *Revista Mexicana de Logoterapia*, 12:21-32 (2004)
- 16 - Dennett, D., *Consciousness explained*. Little Brown, Boston, 1991
- 17 - Nagel, T., What is the man brain-mind problem?, in *Experimental and theoretical studies on consciousness*, 174:1-13, New York, Wiley Interscience? CIBA Foundation, (1993)
- 18 - Searle, J., The problem of consciousness, in *Experimental and theoretical studies on consciousness*, 174:61-80. New York, Wiley Interscience? CIBA Foundation, (1993)
- 19 - Waddington, C. Genetic assimilation of an acquired character. *Evolution* 7:118-126 (1953)
- 20 - Frankl, V., *El hombre en busca de sentido*, Editorial Herder, Barcelona, 1979
- 21 - Kandel, ER. *The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses*, Science, 2001, 1030-1038
- 22 - Milner, B., Squire, LR., Kandel, ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20(3):445-68. (1998).
- 23 - Bacskai BJ, Hochner B, Mahaut-Smith M, Adams SR, Kaang BK, Kandel ER, Tsien RY. Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons. *Science* 260, 222 (1993).
- 24 - Bliss, T. V. Lømo, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 232, 331(2):331-56. (1973).
- 25 - Nguyen, P. V. Abel, T. Kandel, ER. Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science* 265, 1104 (1994).
- 26 - Frey, U. Huang, Y-Y. Kandel, ER. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 260, 1661 (1993).
- 27 - Tafet, GE, Feder, DJ, Efecto de la Psicoterapia Cognitiva en la regulacion del Sistema Còrtico-Límbico-Hipotalamo-Hipofiso-Adrenal en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada, *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina* (2005)