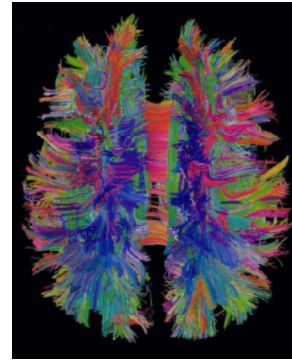
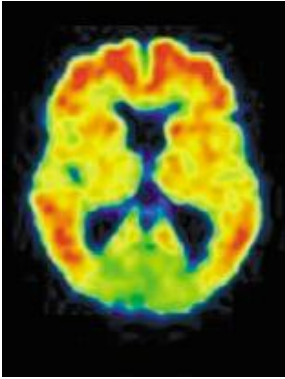


MASTER EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA



# LÓBULO PREFRONTAL

---

Magnitudes, Funcionamiento Neuronal y Tiempo

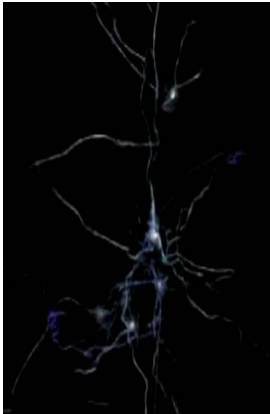
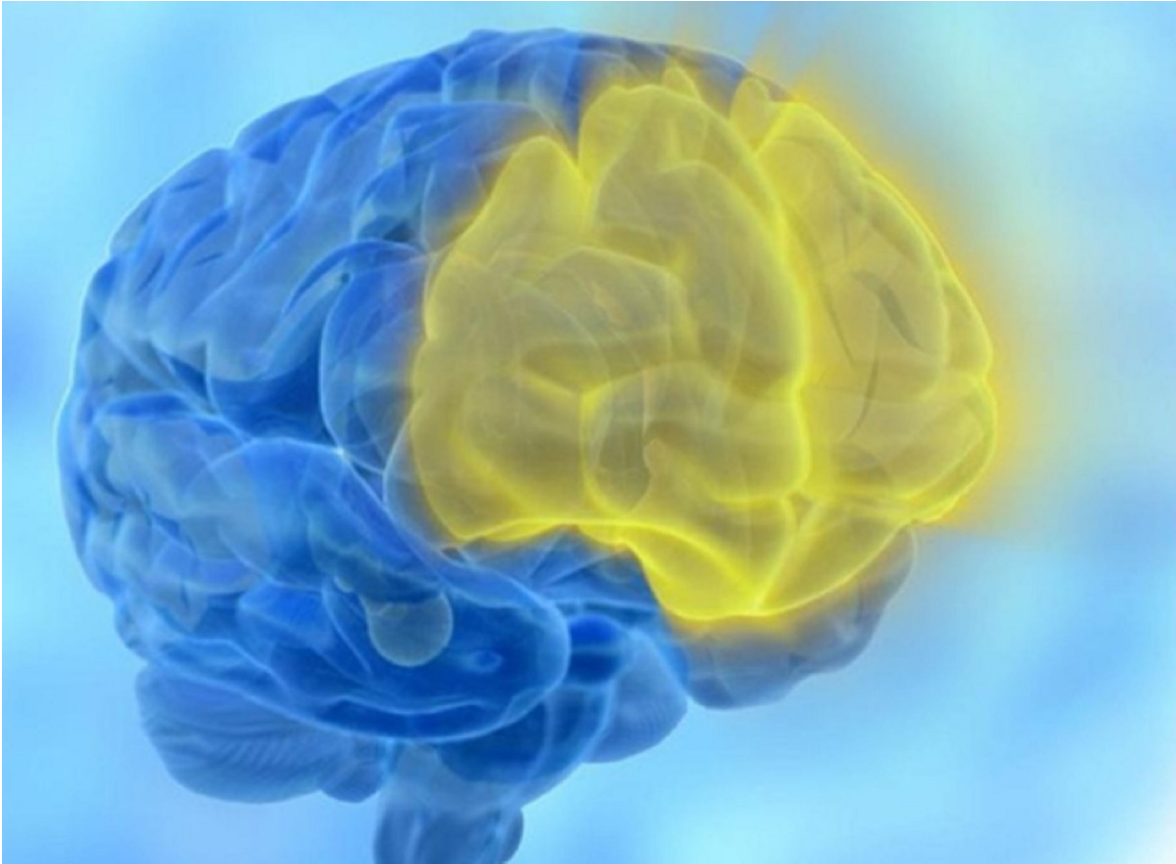
Neurofilosofía

**DUVÁN CARDONA MADRIGAL**



**Directora: Profesora Dra. María José Barral Morán**

Facultad de Medicina  
Universidad de Zaragoza  
Septiembre de 2013



## RESUMEN

En este trabajo se hace una síntesis de la Neuroanatomía del Lóbulo Prefrontal de la especie *Homo Sapiens*, en el cual se analizan los conceptos de magnitudes, funcionamiento neuronal y tiempo. El lóbulo prefrontal de la especie *Homo Sapiens* es la estructura neocortical de más reciente evolución filogenética y ontogenética y controla el resto de la corteza cerebral y el encéfalo. Pero, sobre todo, es el sustrato neuroanatómico (biológico) que soporta el mayor nivel jerárquico del estado mental y de las funciones cognitivas superiores, consideradas en conjunto como funciones prefrontales. El daño del lóbulo prefrontal (Síndromes de desfrontalización) puede explicar muchas de las enfermedades neuro-psiquiátricas que afectan a los *Homo Sapiens*. El L.Pre-F como *scaffold* cognitivo jerárquico; sin olvidar la individualidad, es un *continuum* a través de magnitudes y de tiempo ontogenético, las magnitudes se organizan en tres escalas: la microescala de las neuronas y las sinapsis, la mesoescala de grupos neuronales y sus proyecciones y la macroescala de regiones cerebrales y vías nerviosas; estas magnitudes soportan las aproximaciones experimentales de las redes cerebrales y del *connectome* humano.

Palabras clave: neuroanatomía, lóbulo prefrontal, funciones prefrontales, jerarquía, *continuum*, magnitudes, funcionamiento neuronal, tiempo ontogenético, neurofilosofía, terapia cognitiva, síndromes de desfrontalización, enfermedades neuro-psiquiátricas, redes cerebrales, *connectome* humano.

# ÍNDICE

PRESENTACIÓN	6
I. GENERALIDADES	9
II. JERARQUÍA PREFRONTAL Y REDES CEREBRALES	30
III. FUNCIONES, MODULOS Y VÍAS PREFRONTALES	57
IV. SÍNDROMES DE DESFRONTALIZACIÓN	83
V. HIPÓTESIS	97
BIBLIOGRAFÍA	99

## **La Gaya Ciencia**

***¡Quizás la risa tiene también un futuro!  
Y será cuando la tesis «la especie lo es todo, lo particular no es nada» se haya encarnado en la humanidad y todos tengan acceso en cualquier momento a esta liberación última, a esta irresponsabilidad última. Es posible que entonces la risa vaya unida a la sabiduría, es posible que entonces no haya más ciencia que «la gaya ciencia».***

**Nietzsche  
La Gaya Ciencia. § 1  
1882<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> Friedrich Nietzsche  
(15 Octubre 1844 – 25 Agosto 1900), Alemania.  
La Gaya Ciencia (2004: 20) § 1  
Título original: Die Fröhliche Wissenschaft  
Primera edición 3 de Agosto de 1882

# PRESENTACIÓN

## LÓBULO PREFRONTAL

Magnitudes, Funcionamiento Neuronal y Tiempo

*«Es y es imposible que no sea  
–Es el sendero de la certidumbre,  
la verdad lo acompaña.*

*Es necesario que aquello que  
se presta a ser dicho y pensando sea;  
porque puede ser.  
Sólo un camino nos queda para recorrer:  
se presta a ser.*

*...lo mismo es pensar y ser.  
Lo mismo es el pensar,  
y aquello por lo cual se cumple el pensamiento,  
porque sin el ser, en el cual se expresa,  
no hallarías el pensar:  
no hay ni habrá nada fuera del ser...»*

Parménides<sup>2</sup>

Poema sobre el ser

~2490 AP<sup>3</sup>

El objetivo de este trabajo es hacer una síntesis de la Neuroanatomía del Lóbulo Prefrontal de la especie *Homo Sapiens*, en el cual se analizarán los conceptos de magnitudes, funcionamiento neuronal y tiempo. Esta síntesis se propone como marco teórico de referencia para un posible estudio posterior de doctorado o investigación en neurociencias o neuroanatomía y, por lo tanto, se plantea una hipótesis.

---

<sup>2</sup> Parménides

(~2520–2460 AP)

«Poema sobre el ser». «Peri physeos». «Sobre la naturaleza». 2007

<sup>3</sup> AP: Antes del Presente.

Para una interpretación del poema de Parménides véase Reale G, Antiseri D. 1988: 55. *Historia del Pensamiento Filosófico y Científico*. Tomo I. Barcelona: Herder.

El Lóbulo Prefrontal (L.Pre-F) de la especie *Homo Sapiens* es la estructura neocortical de más reciente evolución filogenética y ontogenética, es el ejecutivo central porque a través de sus proyecciones eferentes de orden superior (sistemas de ensayo o corrientes de procesamiento) controla el resto de la corteza cerebral y el encéfalo. Pero, sobre todo, es el sustrato neuroanatómico (biológico) que soporta el mayor nivel jerárquico del Estado Mental (EM) y de las Funciones Cognitivas Superiores (FCS), como pensamiento, metacognición, mentalización, introspección, cognición social y conocimiento, entre otras. Dentro de la última de estas funciones mencionadas, el conocimiento, se destacará la neurofilosofía y la terapia cognitiva; ambas funciones inherentes al lóbulo prefrontal.

Todas estas funciones son consideradas en conjunto como Funciones Prefrontales (F.Pre-F) y sitúan a la especie *Homo Sapiens* en la escala filogenética como *animales racionales*, como *Homo Sapiens Prefrontalizados*.

La comprensión detallada y precisa de la neuroanatomía y el funcionamiento neuronal (neurofisiología) del L.Pre-F son los sustratos neurobiológicos que explican el estado mental y las funciones cognitivas superiores de los *Homo Sapiens* y muchas de las Enfermedad Neuro-Psiquiátricas (ENP) que los afectan, como enfermedad de Alzheimer (demencia), enfermedad cerebro vascular (ECV) o traumas prefrontales, esquizofrenia y autismo, entre otras, que conforman los diferentes Síndromes de Desfrontalización (S.Des-F).

El L.Pre-F es complejidad, con una alta transferencia intrahemisférica e interhemisférica de información, que es energía electro-química excitatoria o inhibitoria a través del tiempo. Esta es la única posibilidad (neuro)biológica, química y física que soporta el funcionamiento del sistema nervioso y sus células fundamentales, las neuronas; con sus potenciales de acción, sinapsis, neurotransmisores y receptores. El estado mental y las funciones cognitivas superiores de los *Homo Sapiens* son energía electro-química, con patrones, conexiones y secuencias de sucesos espacio-temporales que se transmiten por redes neuronales cerebrales para formar un *connectome* estructural (ver nota 8) y funcional.

El L.Pre-F como *scaffold* (andamio, estructura) cognitivo jerárquico; sin olvidar la individualidad, es un *continuum* a través de magnitudes y de tiempo ontogenético; las magnitudes se organizan en tres escalas: la microescala de las neuronas y las sinapsis, la mesoescala de grupos neuronales y sus proyecciones y la macroescala de regiones cerebrales y vías nerviosas. Magnitudes que explican las funciones prefrontales –estado mental y funciones cognitivas superiores– y dan la posibilidad de entender y resolver los síndromes de desfrontalización, las enfermedades neuro-psiquiátricas y los trastornos del cerebro en general. Una aproximación que trata de entender y explicar este *continuum*, desde una neurona, como las neuronas estrelladas, de 4-8  $\mu\text{m}$ , que es una magnitud de  $10^{-6}$ , hasta el lóbulo prefrontal, las funciones prefrontales y la fenomenología de los síndromes de desfrontalización, que están en la escala del metro, una magnitud de  $10^1$ ; es adecuada y valiosa científicamente; sitúa, observa y analiza a los *Homo Sapiens* y sus funciones prefrontales a través de este *continuum*.

En la bibliografía revisada para esta síntesis de la Neuroanatomía del lóbulo prefrontal se destacan los libros *The human central nervous system* (2008) de Nieuwenhuys, Voogd y Van Huijzen; *The prefrontal cortex* (2008) de Fuster; *Networks of the brain* (2011) de Sporns y *Functional neuroanatomy* (2005) de Afifi y Bergman; por lo que no son referenciados permanentemente en el trabajo.

Agradezco a la Profesora y Neuroanatomista Dra. María José Barral Morán por servir como directora de este trabajo y por su amable invitación a los Seminarios impartidos durante su curso de Neuroanatomía en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza; Seminarios que muestran una gran integración y sinopsis de la Neuroanatomía y ofrecen alto contenido académico, intelectual y humanista.



## I. GENERALIDADES

El Lóbulo Prefrontal (L.Pre-F) de la especie *Homo Sapiens* es la estructura neocortical de más reciente evolución filogenética y ontogenética, es el ejecutivo central porque a través de sus proyecciones eferentes de orden superior (sistemas de ensayo o corrientes de procesamiento) controla el resto de la corteza cerebral y el encéfalo. Pero, sobre todo, es el sustrato neuroanatómico (biológico) que soporta el mayor nivel jerárquico del **Estado Mental** (EM) y de las **Funciones Cognitivas Superiores** (FCS) [Kaplan, 2009; Adams 2009], como pensamiento, metacognición, mentalización, introspección, cognición social, personalidad; funciones ejecutivas (planificación, control conductual, flexibilidad mental y cognitiva, solución de problemas, memoria de trabajo y fluidez), razón, voluntad, afecto, conducta, motivación e iniciativa, consciencia, apariencia y actitud, percepción, orientación, atención y concentración; memoria (explícita o declarativa, semántica y episódica, de evocación y de trabajo o funcional) e inteligencias, lógica y abstracción, juicio y raciocinio, introspección y prospección, intencionalidad y subjetividad, conducta social, lenguaje, cálculo y aritmética, aprendizaje, creatividad (heurística) y conocimiento. En este último se destacan la neurofilosofía y la terapia cognitiva, ambas funciones inherentes al lóbulo prefrontal.

Todas estas funciones son consideradas en conjunto como **Funciones Prefrontales** (F.Pre-F), funciones que son indispensables describir detalladamente desde las neurociencias<sup>4</sup>, para formar un cuerpo de conocimiento –marco teórico– que permita su comprensión y su construcción cognitiva como proceso neurobiológico (neuroanatómico). Funciones prefrontales (EM–FCS) que sitúan a la especie *Homo Sapiens* en la escala filogenética como *animales racionales*, como ***Homo Sapiens Prefrontalizados***<sup>5</sup>:

---

<sup>4</sup> Se describen en este punto algunas Funciones Prefrontales (F.Pre-F), como ejemplo e introducción de lo que se formulará en el resto del texto.

<sup>5</sup> **ESTADO MENTAL** (EVALUACIÓN):

Pensamiento  
Personalidad  
Razón  
Voluntad  
Afecto  
Conducta  
Conciencia

**PENSAMIENTO**, es la abstracción de todas las funciones cognitivas que le permiten al *Homo Sapiens* discurrir en sí mismo (introspectivamente) y ante el universo (entorno).

Función cognitiva superior que procesa los contenidos mentales.

Los contenidos mentales son los datos de la experiencia y de la introspección hechos abstracción en el *Homo Sapiens* en el transcurso de su ontogenia (desarrollo).

**METACOGNICIÓN**, comprensión de la cognición misma y del pensamiento. Proceso neurológico y mental mediante el cual los estados mentales y cognitivos se convierten en objetos de reflexión.

La planificación de la trayectoria del pensamiento, la autoobservación y la autocrítica durante la ejecución de un plan, el ajuste consciente y la evaluación del conjunto caracterizan a la metacognición.

Es la consciencia que tienen los *Homo Sapiens* de sus actividades cognitivas, que les permiten emitir un juicio sobre estas y poder tomar la decisión de modificarlas o no.

**MENTALIZACIÓN**, es la «*Teoría de la mente*»; es la capacidad de pensar o inferir lo que otro *Homo Sapiens* puede estar pensando, la forma en que pueda reaccionar con relación a una situación o evento particular o su intencionalidad y

---

Apariencia y Actitud  
Percepción  
Cognición  
Orientación  
Atención y Concentración  
Memoria e Inteligencia  
Lógica y Abstracción  
Juicio y Raciocinio  
Introspección y Prospección

**EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA:**

Funciones Ejecutivas  
Atención y Concentración  
Orientación  
Memoria e Inteligencia  
Lenguaje  
Habilidades Visoespaciales  
Lectura y Escritura  
Cálculo y Aritmética

subjetividad. Es una de las capacidades humanas más importantes para las relaciones interpersonales y sociales. Capacidad de representar en nuestra mente los estados mentales de los otros (pensamiento, deseos, intenciones, conocimientos) para explicar y predecir su conducta y comportamiento.

**INTROSPECCIÓN**, consciencia del pensamiento propio o auto-conocimiento, es definida como la capacidad para reconocer, entender, monitorear y controlar los propios procesos cognoscitivos o mentales.

**COGNICIÓN SOCIAL**, es la capacidad que tienen los *Homo Sapiens* para participar e integrarse en un contexto social, determinada por sus funciones prefrontales (funciones cognitivas superiores y estado mental). Se plantea que la cognición social requiere de un modelo mental que les permita a los *Homo Sapiens* identificar su papel particular dentro de un contexto familiar, laboral y social; de forma que puedan estimar, regular y planear cómo pueden lograr satisfacer sus intereses y tomar decisiones personales en un ambiente social complejo.

**NEUROFILOSOFÍA**, área particular del conocimiento; propuesta por Patricia Churchland (1943) en 1986. Establece que toda la actividad psicológica (estado mental –mente–, funciones cognitivas superiores, comportamiento) de los *Homo Sapiens* depende del funcionamiento de su cerebro y que son procesos cerebrales. Sostiene que los procesos mentales son reducibles a procesos cerebrales y que para entender el estado mental, primero hay que entender el funcionamiento del cerebro [Churchland, 2007].

Aproximación entre las neurociencias y la filosofía con el objeto de mejorar la comprensión de la naturaleza humana.

**TERAPIA COGNITIVA**, desarrollada por Aaron Beck a comienzo de los años sesenta del siglo XX. Se centra en modificar el pensamiento y las conductas disfuncionales; el modelo cognitivo postula que todas las perturbaciones psicológicas tienen en común una distorsión del pensamiento, que influyen en la conducta y el estado de ánimo de los pacientes. Una evaluación realista y la

consiguiente modificación del pensamiento producen una mejoría en esos comportamientos y estados de ánimo. Esta mejoría permanente resulta de la modificación de las creencias disfuncionales subyacentes [Beck, 2008: 17]. Capacidad o posibilidad de cambio de pensamiento y comportamental, terapia utilizada como tratamiento psiquiátrico para trastornos indicados y en combinación con el tratamiento farmacológico adecuado.

La comprensión detallada y precisa de la neuroanatomía y el funcionamiento neuronal (neurofisiología) del L.Pre-F son los sustratos neurobiológicos que explican el estado mental y las funciones cognitivas superiores de los *Homo Sapiens* y muchas de las **Enfermedad Neuro-Psiquiátricas** (ENP) que los afectan, como enfermedad de Alzheimer (demencia), enfermedad cerebro vascular (ECV) o traumas prefrontales, esquizofrenia y autismo, entre otras, que conforman los diferentes **Síndromes de Desfrontalización** (S.Des-F).

El L.Pre-F<sup>6</sup> o corteza cerebral prefrontal es **neocorteza** de asociación de orden superior multimodal, es excitatorio –como se sustentará posteriormente–, está muy desarrollado y

---

<sup>6</sup> La **corteza de asociación** representa el 80% de la corteza cerebral de los *Homo Sapiens*, se subdivide en dos tipos principales: **multimodal o de orden superior** (supramodal, polimodal o heteromodal) y **unimodal** (con especificidad de modalidad). La primera que es de más reciente evolución filogenética, se localiza en tres áreas: (1) L.Pre-F o área de asociación anterior, áreas de Brodmann BA 9, 10, 45, 46 y 47, y las porciones anteriores de las BA 8, 11 y 12 (no BA 24, 25, 32 y 44), (2) un área de asociación posterior o parietotemporooccipital (superficie lateral: BA 7, 40 giro supramarginal, 39 giro angular y temporal superior –STP–, esta última localizada en el margen superior del surco temporal superior, en la región límite entre las BA 21 y 22) y, (3) un área de asociación temporal medial (BA 35 y 36, áreas perirrinales). La segunda comprende las cortezas de asociación unimodales: somatosensitiva, visual, auditiva, olfatoria, motora y por esclarecer la gustativa y la vestibular.

El L.Pre-F de los *Homo Sapiens* hace parte de los dos dominios funcionales grandes en que se divide el lóbulo frontal; neuroanatómica y funcionalmente se localiza anterior al otro dominio, que son las áreas o cortezas motoras.

**Lóbulo frontal:** la superficie lateral se extiende desde la fisura central hasta el polo frontal, la superficie medial se localiza entre el surco pericalloso, la prolongación medial de la fisura central y el polo frontal y la superficie orbitofrontal en la porción basal.

La superficie **lateral** tiene tres surcos: el surco precentral y los surcos frontal superior e inferior, que dividen la superficie en los giros precentral y frontales superior, medio e inferior. Las ramas anterior y ascendentes cortas del surco lateral dividen el giro frontal inferior en tres partes: porción orbitaria, porción triangular y porción opercular.

La superficie **medial** tiene el surco pericalloso y el surco del cíngulo que forman la superficie medial del giro frontal superior, la porción anterior del giro cingular y la porción motora del lobulillo paracentral.

La superficie **orbitofrontal** está dividida por el surco olfatorio, sobre el que se encuentra el bulbo y el tracto olfatorio, en una porción medial o giro recto y una porción lateral o giro orbitario, esta última porción presenta unos surcos orbitarios (medial, lateral y transversal) que le dan forma de H y la dividen en cuatro giros orbitarios: anterior, posterior, lateral y medial.

abarca aproximadamente un tercio de toda la superficie de los hemisferio cerebrales de los *Homo Sapiens*, se localiza en la parte anterior del lóbulo frontal y se divide en tres superficies, que es indispensable reconocer para su adecuada comprensión: **superficie lateral, superficie medial y superficie orbitofrontal** [Cox et al., 2013]. Superficies que son neuroanatómica, neurofisiológica y evolutivamente diferentes, pero que están fuertemente conectadas a través de **fibras prefrontoprefrontales de asociación y comisurales –callosas–**; por lo tanto hay dos L.Pre-Fs, izquierdo y derecho, con especialización complementaria<sup>7</sup>, pero constituyen una entidad neurofuncional única, con una alta transferencia intercortical, intrahemisférica e interhemisférica de información, que es **energía electro-química** excitatoria o inhibitoria a través del tiempo. Esta es la única posibilidad (neuro)biológica, química y física que soporta el funcionamiento del sistema

---

<sup>7</sup> **Especialización complementaria.** Es la asimetría funcional entre los dos hemisferios cerebrales, como manifestación o correlación de su asimetría neuroanatómica –estructural– y neurofisiológica –funcional–, o sea, de engramas. También se puede usar el término lateralización funcional, que reemplaza el concepto de dominancia hemisférica, por su connotación errada.

Los hemisferios cerebrales y sobre todo el L.Pre-F. tienen funciones diferentes en la mediación de la cognición, la conducta y los procesos mentales superiores.

Hemisferio **categorico** (izquierdo). Procesos seriados-analíticos, lenguaje, habilidades matemáticas y pensamiento analítico.

Hemisferio **representacional** (derecho). Relaciones espaciotemporales y visoespaciales. Identificación de objetos y reconocimiento de caras. Expresión de emociones. Prosodia. Funciones musicales, artísticas y creativas.

#### **L.Pre-F. izquierdo:**

Está más relacionado con las funciones ejecutivas, los procesos de planificación secuencial, flexibilidad mental, fluidez verbal, memoria de trabajo (información verbal), estrategias de memoria (material verbal), codificación de memoria semántica y secuencias inversas; así como con el establecimiento y consolidación de rutinas o esquemas de acción que son utilizados con frecuencia. Igualmente, con la toma de decisiones que tienen una lógica, condiciones determinadas y un espacio de decisión conocido.

#### **L.Pre-F. derecho:**

Está más relacionado con la cognición y la conducta social, en particular la corteza frontopolar (CFP); también con la construcción y el diseño de objetos y figuras, la memoria de trabajo para material visual, la apreciación del humor, la memoria episódica, la detección y el procesamiento de información y situaciones nuevas. Igualmente, con la toma de decisiones subjetivas y adaptativas que no son lógicas, que son relativas al momento y al espacio y, donde las condiciones no son claras ni el espacio en donde se desarrollan son completamente conocidos.

Posibles correlaciones neuroanatómicas de las asimetrías funcionales:

Lenguaje:

Plano temporal, lado izquierdo mayor que el derecho

Asimetría del área 44, lado izquierdo mayor que el derecho

Asimetrías histológicas en áreas del lenguaje, mayores en el hemisferio izquierdo:

Complejidad de los árboles dendríticos de las neuronas piramidales

Neuronas piramidales de la capa III del área 45 más grandes

Ancho de las columnas individuales mayor

nervioso y sus células fundamentales, las neuronas; con sus potenciales de acción, sinapsis, neurotransmisores y receptores. Las funciones prefrontales –estado mental y funciones cognitivas superiores– de los *Homo Sapiens* son energía electro-química; con patrones, conexiones y secuencias de sucesos espacio-temporales; que fluyen, se transmiten y se conducen por redes neuronales cerebrales.

Redes cerebrales construidas de forma jerárquica a través de la **filogenia** para formar un **connectome**<sup>8</sup> estructural y funcional que les otorga a los *Homo Sapiens* una impronta de especie y a través de la **ontogenia**, que por la experiencia y el aprendizaje –como asimilación de conocimientos– les otorga la individualidad y la posibilidad de crear nuevos **engramas**; que son cambios neuroanatómicos –estructurales– hechos espinas dendríticas y neurofisiológicos –funcionales– hechos eficacia sináptica y eficacia del potencial de acción. El L.Pre-F de los *Homo Sapiens* –como cualquier organismo que evolucionó, que se desarrolló– es un **scaffold** (andamio, estructura) jerárquico que por sus funciones particulares –prefrontales– los sitúan en la escala filogenética como *animales racionales*, situación que no les otorga ninguna posición prevalente, ni el derecho de antropomorfizar el universo –por el contrario, es necesaria su desantropomorfización<sup>9</sup> [Vollmer, 2005: 254]–, como señalan la epistemología evolucionista<sup>10</sup> y las neurociencias:

---

<sup>8</sup> Conceptualizado y propuesto por Sporns y Hagmann (2005) y su ciencia relacionada *Connectomics*.

**Connectome:** mapeamiento cerebral de la conectividad estructural –neuroanatomía– y funcional –neurofisiología– de los *Homo Sapiens*, *In vivo* y no invasivo.

*Connectome* estructural (structural connectome)

*Connectome* funcional (functional connectome, functional connectivity, brain activity map)

<sup>9</sup> La teoría evolucionista del conocimiento interpreta al revés la capacidad cognitiva del ser humano (como la investigación del comportamiento su comportamiento) en su adaptación al mundo. Sólo la teoría evolucionista del conocimiento termina así, en la filosofía, un auténtico *cambio copernicano*. Pues aquí el ser humano ya no es el punto céntrico o el legislador del mundo, sino un observador insignificante del devenir cósmico, que ha dado demasiada importancia casi siempre a su papel. Muy poco a poco aprendemos que nuestro papel es un papel secundario, que el universo no se mueve en torno nuestro, que el sol es sólo una estrella entre otras, la tierra un punto insignificante en el cosmos, la humanidad sólo una especie entre dos millones de especies biológicas, etc. Que debemos ser modestos es una lección no sólo de Copérnico y Darwin, sino el resultado de otras ciencias, por ejemplo la investigación del comportamiento (...). La teoría evolucionista del conocimiento es ella misma un paso en esta dirección. [Vollmer, 2005: 263].

Nicolás Copérnico 1473-1543. Polonia.

Charles Darwin 1809-1882. Inglaterra.

<sup>10</sup> Evolución biológica y cultural

La teoría evolucionista del conocimiento muestra que hay otro camino importante, en relación al cual la experiencia determina nuestro conocimiento: las estructuras innatas del conocimiento. Esta afirmación, paradójica a primera vista, se explica por el hecho de que las estructuras innatas se adquieren de un modo filogenético. Son ciertamente independientes de toda experiencia del individuo, por ello *ontogenéticamente a priori*, pero sin embargo no son independientes de *toda* experiencia, sino que tienen que acreditarse a lo largo de la evolución en la experiencia, por lo tanto son *filogenéticamente a posteriori* (...) No sólo el órgano «cerebro humano», sino –en correspondencia con el postulado de la función cerebral– también sus funciones (conciencia, pensamiento, formación de conceptos, etc.) son considerados como resultados del desarrollo filogenético (...) Por ello, en el marco de la teoría evolucionista del conocimiento parece ser un antropomorfismo desmesurado el suponer que el mundo tiene que estar en todas sus dimensiones estructurado tal como lo experimentamos o reconstruimos en las dimensiones medias [Vollmer, 2005: 204, 87, 252].

Las neurociencias resaltan la importancia de la experiencia como posibilidad para modificar el comportamiento:

Las variaciones en el mapa somático producidas por el aprendizaje pueden contribuir a la expresión biológica de la individualidad (...) Todos los encéfalos son modificados de forma única por la experiencia (...) La demostración que el aprendizaje produce cambios en la efectividad de las conexiones neuronales, establece una relación entre los procesos biológicos y sociales en la determinación del comportamiento (...) La experiencia debería cambiar el comportamiento. [Kandel et al., 2000: 1274,1275].

Cambio de comportamiento y de pensamiento, que ante situaciones indicadas debería ser realizable; puesto que las funciones prefrontales, el conocimiento acumulado, la terapia cognitiva y el estado evolutivo actual de los *Homo Sapiens* lo deberían hacer posible. La **flexibilidad mental y cognitiva**, que es una de las funciones prefrontales, es la capacidad para cambiar el pensamiento, un esquema de acción o una estrategia; en contraposición a la rigidez mental y cognitiva, que es la excesiva fijación de ellos y que con su lógica inflexible, afectan de forma importante la posibilidad de cambio; convirtiéndose en una imposibilidad o determinismo.

---

El principio de la evolución es universal. Vale tanto para el cosmos como un todo como también para las galaxias, las estrellas con sus planetas, para la superficie de la tierra, las plantas, los animales y los seres humanos, para el comportamiento y las capacidades superiores de los animales; además vale también para el lenguaje y las lenguas y para las formas históricas de convivencia y actuación humanas, para las sociedades y las culturas, para los sistemas de creencias y para las ciencias. [Vollmer, 2005: 131].

Este **scaffold jerárquico** –como la evolución que es jerárquica y por andamios– se comienza a formar el **día 17** de la gestación con la **fase de inducción** del desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>11</sup> y es un proceso dinámico y cambiante, constructivo o deconstructivo, de posibilidades o imposibilidades (incertidumbre), que se prolonga a través de toda la ontogenia. Es este *scaffold* cognitivo jerárquico, temporal y finito del L.Pre-F el que nos da en contraposición del determinismo la única posibilidad del libre albedrío y es el sustrato para construir la individualidad, el conocimiento y la cultura.

El L.Pre-F nos da la posibilidad de ampliar la esfera de influencia funcional de sus propias funciones, como aumentar el *intervalo* entre el pensamiento y la acción o ser capaces de evaluar y analizar nuestra intencionalidad y subjetividad desde un plano intersubjetivo, perspectivista del propio estado mental.

El L.Pre-F nos permite la heurística (creación) o asimilación de las artes, de la música y la estética, de la literatura y la poesía –como aprecia Darwin [1987: 127]<sup>12</sup>–. Además es el

---

<sup>11</sup> El desarrollo del sistema nervioso central ocurre en dos etapas: embriogénesis e histogénesis.

La **embriogénesis** incluye:

Inducción. Día 17 de gestación.

Neurulación. Día 18 a 26.

Formación de vesículas (estadio de 3 vesículas, día 24 y estadio 5 vesículas día 32).

La **histogénesis** incluye:

Diferenciación celular:

Proliferación. Entre las semanas 7 y 16 en el SNC en general, pero de mayor duración en la neocorteza.

Migración. Entre las semanas 12 y 24 en el SNC en general, pero de mayor duración en la neocorteza.

Maduración

Maduración celular:

Axonogénesis

Dendritogénesis

Expresión de propiedades bioquímicas

Sinaptogénesis

<sup>12</sup> Charles Darwin  
1809-1882 (73 años)

Autobiografía

Escrito 1 de mayo de 1881, a los 72 años de edad.

He dicho que en un aspecto mi mente ha cambiado durante los últimos veinte o treinta años. Hasta la edad de treinta, o algo más, muchos tipos de poesía, tales como las obras de Milton, Gray, Byron, Wordsworth, Colerige y Shelley me procuraban un gran placer, e incluso cuando colegial me deleitaba intensamente con la lectura de Shakespeare, especialmente en las obras históricas. También he dicho que antaño la pintura me gustaba bastante, y la música muchísimo. Pero desde hace muchos años no tengo paciencia para leer una línea de poesía; poco tiempo atrás he intentado leer a Shakespeare y lo he encontrado tan intolerantemente



sustrato indispensable para el humanismo, para el sentido de humanidad, es este y solo este el que otorga la igualdad entre los *Homo Sapiens* y de género; **la prefrontalización es igualdad de especie.**

Se impone pensar y preguntar entonces qué peso puede tener cualquier alteración durante el neurodesarrollo sobre la presentación de un trastorno del cerebro o enfermedad neuro-psiquiátrica; cuya prevalencia es muy alta: alrededor de una de cada cinco personas (20%) sufrirán de uno de estos trastornos en el curso de su vida [Insel, 2013<sup>13</sup>; ICM, 2013<sup>14</sup>]; cómo podría explicar una alteración en esta etapa del desarrollo que personas que nacen y se desarrollan de forma aparentemente normal, presenten trastornos neuro-psiquiátricos a través del tiempo, como el **autismo**, que se diagnostica aproximadamente a los 3 años, sin tener en cuenta la fase premórbida de la enfermedad plenamente establecida; la **esquizofrenia** cuyo primer evento psicótico (brote) se presenta aproximadamente entre los 15 y los 25 años, sin tener en cuenta la fase premórbida y la fase prodrómica de la enfermedad; y la **enfermedad de Alzheimer** (demencia), cuya edad de presentación es a partir de los 65 años para la enfermedad de

---

pesado que me dio náuseas. También he perdido prácticamente mi afición por la pintura o la música. Por lo general, la música, en lugar de distraerme, me hace pensar demasiado activamente en aquello en lo que he estado trabajando. Conservo un cierto gusto por los bellos paisajes, pero no me causan el exquisito deleite de antaño. Por otra parte, durante años, las novelas, que son obras de la imaginación aunque de no muy alta categoría, han sido para mí un maravilloso descanso y placer, y a menudo bendigo a los novelistas. Me han leído en voz alta un número sorprendente de novelas, y me gustan todas si son medianamente buenas y no terminan mal —contra éstas debía promulgarse una ley. Para mi gusto, una novela no es de primera categoría a menos que contenga una persona que lo conquiste a uno por completo, y si es una mujer guapa, mucho mejor.

Esta curiosa y lamentable pérdida de los más elevados gustos estéticos es de lo más extraño, pues los libros de historia, biografías, viajes (independientemente de los datos científicos que puedan contener), y los ensayos sobre todo tipo de materias me siguen interesando igual que antes. Mi mente parece haberse convertido en una máquina que elabora leyes generales a partir de enormes cantidades de datos; pero lo que no puedo concebir es por qué esto ha ocasionado únicamente la atrofia de aquellas partes del cerebro de las que dependen las aficiones más elevadas. Supongo que una persona de mente mejor organizada o constituida que la mía no habría padecido esto, y si tuviera que vivir de nuevo mi vida, me impondría la obligación de leer algo de poesía y escuchar algo de música por lo menos una vez a la semana, pues tal vez de este modo se mantendría activa por el uso la parte de mi cerebro ahora atrofiada. La pérdida de estas aficiones supone una pérdida de la felicidad y puede ser perjudicial para el intelecto, y más probablemente para el carácter moral, pues debilita el lado emotivo de nuestra naturaleza.

<sup>13</sup> Thomas Insel: Toward a new understanding of mental illness – TED:  
[http://www.ted.com/talks/thomas\\_insel\\_toward\\_a\\_new\\_understanding\\_of\\_mental\\_illness.html](http://www.ted.com/talks/thomas_insel_toward_a_new_understanding_of_mental_illness.html)  
(Consultado el 9 de julio de 2013)

<sup>14</sup> L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM)  
<http://icm-institute.org/menu/aidez/pourquoiaidericm> (Consultado el 9 de julio de 2013)

Alzheimer esporádica y antes de los 40 años para la variedad familiar, sin tener en cuenta la fase preclínica de la enfermedad [Kaplan, 2009; Adams 2009]. Igualmente, se impone pensar y preguntar qué **marcadores biológicos** –genéticos, estructurales o funcionales– pueden hacer un diagnóstico o pronóstico en esta etapa ontogenética o antes de la presentación clínica o fenomenología plenamente establecida de estos síndromes, como se expondrá más tarde en este trabajo. En cualquier caso, hay que señalar que es posible que en la evaluación clínica del estado mental y las funciones cognitivas superiores por parte de lo(a)s médico(a)s generales, neurólogo(a)s y psiquiatras, no se tenga aún la precisión, ni la anticipación, ni las escalas (cuestionarios) o umbrales adecuados para evaluar ciertas funciones prefrontales, para percibir matices tan finos de estas que pueden marcar la diferencia entre lo normal y lo patológico.

Los cuadros clínicos o fenomenologías plenamente establecidos, la presentación del así llamado primer evento, puede resultar un acto diagnóstico fácil o difícil para un(a) médico(a); que puede haber una espera de observación para confirmarlo, pero ciertamente no sólo es poco y tardío para el individuo; ahora paciente, para su estado afectivo e intelectual, para su prefrontalización, sino muchas veces para su posibilidad de *ser*, de continuar siendo la unidad del «*a sí-mismo*»; para aliviar su dolor, su angustia; para aliviar su «*corazón humano en conflicto*» [Damasio, 1996: 233], como señalan las neurociencias:

Las neurociencias, la neurobiología, no sólo pueden ayudarnos con la comprensión y compasión de la condición humana, sino que al hacerlo pueden ayudarnos a comprender el conflicto social y contribuir a su alivio. Esto no pretende sugerir que la neurobiología puede salvar al mundo, sino simplemente que el acopio gradual de conocimientos sobre los seres humanos puede ayudarnos a encontrar mejores formas para la gestión de los asuntos humanos (...) No es probable que vayan a disminuir pronto la proclamación de sentimientos heridos, la súplica desesperada para que se corrijan el dolor y el sufrimiento de los seres humanos, el clamor incipiente por la pérdida de un sentido de equilibrio interior y de felicidad que nunca acabaron de conseguirse y a los que la mayoría de seres humanos aspiran. *The Culture of Complaint*. Robert Hughes. [Damasio, 1996: 233, 236].

Las neurociencias buscan marcadores biológicos que tengan alta sensibilidad y especificidad, que permitan hacer diagnósticos de certeza *a priori* de la presentación clínica de los síndromes de desfrontalización o trastornos del cerebro en general [Jack et al., 2009], esta es una aproximación (neuro)científica adecuada, que permite construir un

marco teórico basado en el método científico y que da la posibilidad de entender y resolver las enfermedades neuro-psiquiátricas.

Una aproximación que trata de entender y explicar cómo una neurona se forma, se sitúa, funciona e influye en el *scaffold* del L.Pre-F y a partir de esta magnitud de la microescala de las neuronas y las sinapsis, entender la mesoescala de grupos neuronales y sus proyecciones y la macroescala de regiones cerebrales y vías nerviosas, para finalmente explicar las funciones prefrontales (EM-FCS) o las enfermedades neuro-psiquiátricas (S.Des-F.) es adecuada y valiosa científicamente. Sitúa, observa y analiza a los *Homo Sapiens* y sus funciones prefrontales como un **continuum a través de magnitudes y de tiempo ontogenético**. Igualmente es adecuado y valioso el enfoque psiquiátrico bio-psico-social y de diátesis-estrés; en todo caso lo psicológico y social, el estrés, los tratamientos farmacológicos y/o de psicoterapia y la terapia cognitiva, en particular, tienen que tener una representación neurobiológica, cuyo sustrato son los engramas, la eficacia sináptica y la energía electro-química.

La corteza cerebral, por su evolución filogenética tiene tres tipos de corteza<sup>15</sup>: **neocorteza, allocorteza y mesocorteza**, en los *Homo sapiens* la neocorteza representa el 90% de la corteza cerebral y la allocorteza y mesocorteza el 10%, porcentaje que es inverso en los primates. La **neocorteza** del L.Pre-F, como la neocorteza en general tiene seis capas corticales<sup>16</sup>; las capas I, V y VI se localizan en todos los tipos de corteza, sin embargo, las capas II, III y IV sólo existen en la neocorteza y por consiguiente se

---

<sup>15</sup> A partir del desarrollo filogenético, se reconocen tres tipos de corteza:

**Neocorteza** (Isocorteza): seis capas, de reciente desarrollo filogenético.

**Allocorteza**: tres capas, se subdivide en paleocorteza (cortezas insular rostral, piriforme y olfatoria primaria) y arquicorteza (hipocampo).

**Mesocorteza**: su histología es intermedia entre las dos primeras y se encuentra en las cortezas cingular, entorrinal, parahipocámpica y orbitofrontal.

<sup>16</sup> Capa I. Molecular o plexiforme  
Capa II. Granular externa  
Capa III. Piramidal externa  
Capa IV. Granular interna  
Capa V. Piramidal interna  
Capa VI. Multiforme  
(Nombres citoarquitectónicos)

consideran de desarrollo filogenético más reciente. Las seis capas se reconocen alrededor del séptimo mes de vida intrauterina.

La neocorteza se desarrolla a partir de la placa alar (dorsal) de los sectores palial dorsal y subpalial (eminencias ganglionares) de los hemisferios telencefálicos<sup>17</sup>, en el primer caso por **migración radial** que da origen a neuronas piramidales glutamatérgicas de proyección y en el segundo por **migración tangencial** que da origen a interneuronas, principalmente GABAérgicas.

La neocorteza en formación es un *scaffold* jerárquico espacio-temporal, con un patrón de expresión particular de una serie de genes reguladores del desarrollo y de factores neurotrópicos (FNTF) y neurotróficos (FNTF) [Ibáñez, 1998]. Este *scaffold* está compuesto por siete divisiones dispuestas en sentido longitudinal, cada una de las cuales representa una unidad histogenética que se extiende radialmente de la superficie pial a la ventricular:

- Capa marginal o zonal (capa I)
- Placa cortical (capas II-VI)
- Subplaca
- Capa de manto
- Capa subventricular externa
- Capa subventricular interna
- Capa ventricular

Las células neuroepiteliales son las precursoras de dos linajes celulares, los neuroblastos, que dan origen a todas las neuronas y los glioblastos, que dan origen a la macroglia (astrocitos y oligodendrocitos).

La neocorteza tiene un desarrollo particular, diferente del resto del sistema nervioso; que se caracteriza porque durante la sexta semana de gestación, neuroblastos que migran radialmente comienzan a asentarse en la capa marginal, donde forman la **placa cortical**, que es específica de la neocorteza. Esta placa divide la población neuronal de la primitiva

---

<sup>17</sup> El palio tiene cuatro subdivisiones: dorsal, ventral, lateral y medial. El subpalio tiene tres subdivisiones: estriado, pálido y entopeduncular.

capa marginal en una capa zonal, externa, y una subplaca, interna. De la placa cortical se originan las capas II a VI de la neocorteza, en un patrón «*de dentro a fuera*», siendo la **capa II** la más superficial y la más reciente filogenéticamente de ellas. La capa marginal o zonal da origen a la capa I. La migración radial en la neocorteza persiste hasta alrededor de la semana 26 de gestación.

La **capa subventricular** sólo ha sido descrita en el telencéfalo (palio y subpalio) y en el tálamo de los mamíferos, esta capa se desarrolla entre la capa ventricular y la capa de manto de la neocorteza, se divide en capas interna y externa, esta última mucho más ancha y exclusiva de los primates. Esta capa aparece en etapas relativamente tardías, cuando la neurogénesis en la matriz ventricular ha finalizado en gran medida o por completo; en términos de tamaño y duración de su actividad germinativa, supera con claridad a esta última.

A diferencia de las células de la matriz ventricular, las células subventriculares carecen de prolongaciones citoplasmáticas basal y apical, se dividen *in situ* y no presentan migración nuclear intercinética, esta capa da origen a clases especiales de neuronas y a la macroglia. La capa subventricular es la fuente principal de las neuronas piramidales y no se sabe si interviene en la producción de las interneuronas excitatorias (neuronas estrelladas espinosas). También se observa un desarrollo intenso de esta capa en las eminencias ganglionares telencefálicas, que es muy activo entre el final del segundo y cuarto mes de la gestación y participa en la migración tangencial.

Se han identificado dos modos distintos de migración: **radial y tangencial**. En la migración radial los neuroblastos migran a través de las prolongaciones periféricas de orientación radial de las células gliales –glía radial–, que les sirven como guías de contacto –*scaffold*– y posteriormente se transforman en astrocitos. En la migración tangencial, el movimiento de los neuroblastos es paralelo a la superficie y por tanto perpendicular a las prolongaciones radiales del neuroepitelio. Numerosos neuroblastos originados en la región del subpalio (eminencia ganglionar) migran a la región dorsal del palio de forma tangencial y dan origen a interneuronas, principalmente GABAérgicas, para la formación de la neocorteza. Cierta proporción de estas células migran hacia la matriz ventricular y

subventricular del pialo, se detienen allí y después reanudan su migración, ahora radialmente, para alcanzar su posición definitiva en la placa cortical. Células que migran de forma tangencial también ingresan en la zona más superficial de la neocorteza en desarrollo, donde forman una capa granular subpial transitoria, no se conoce con certeza su destino. Existe una corriente migratoria tangencial telediencefálica de neuroblastos, desde la eminencia ganglionar medial hasta los núcleos de asociación del tálamo (dorsomedial y pulvinar), que da origen a interneuronas GABAérgicas, que proyectan a la corteza de asociación, esta corriente migratoria perdura entre las semana 15 y 34 de la gestación y sólo ha sido identificada en los *Homo Sapiens*.

La placa comisural se forma de la lámina terminal durante la sexta semana de la gestación. A partir de esta placa se desarrollan tres comisuras cerebrales, el **cuerpo calloso**, la comisura del hipocampo y la comisura anterior; no las comisuras posterior y habenuar que son diencefálicas. Las primeras fibras del cuerpo calloso aparecen en la novena semana de la gestación y empiezan a cruzar la línea media alrededor de la semana 12, su crecimiento continúa durante las cinco a siete semanas siguientes en una dirección rostro caudal (rodilla, cuerpo y esplenio), pero el rostro (pico) es la última parte que se forma. La parte anterior del cuerpo calloso (rodilla y rostro) tiene mayor densidad de axones que la parte media y posterior (cuerpo y esplenio) [Berlucchi, 2012].

La muerte neuronal genéticamente programada o apoptosis es un fenómeno importante y normal durante el desarrollo del SNC, durante la histogénesis se producen una y media a dos veces más neuronas de las que se encuentran en el cerebro adulto. La apoptosis en el SNC tiene dos propósitos: (1) eliminar la redundancia de neuronas y, (2) regular la conectividad neuronal al equiparar el número de la población de neuronas aferentes, por lo general en exceso, con el número de la población blanco o diana, este exceso neuronal se descarta tarde en la gestación a nivel de la neocorteza.

El L.Pre-F como *scaffold* jerárquico también presentó una evolución progresiva, que explica igualmente el nivel jerárquico de sus funciones; siendo la superficie lateral la de más reciente evolución filogenética y, por lo tanto, la que soporta el mayor nivel jerárquico de las funciones prefrontales con respecto a las superficies. Igualmente, mayor jerarquía

funcional y más reciente evolución filogenética de la corteza frontopolar (CFP) con respecto a las áreas funcionales y del área BA 10 con respecto a las otras áreas de Brodmann.

El encéfalo de los *Homo Sapiens* –como en cualquier otra especie–, es un gel coloidal, con una corteza cerebral de aproximadamente 0.76 m<sup>2</sup> de superficie; de la cual casi dos tercios se localizan en la profundidad de sus surcos, con un grosor de 1,5-4,5 mm [Afifi y Bergman, 2005] y un número de neuronas corticales de 13-22,8 mil millones (10<sup>9</sup>), con diversidad y variabilidad y con aproximadamente 10 mil sinapsis por neurona; lo cual plantea una gran complejidad.

La neocorteza del L.Pre-F, como la corteza cerebral en general y a través de la escala filogenética, se puede estudiar y clasificar de diversas formas, con mapeos cerebrales sobre datos citoarquitectónicos, de estudios cuantitativos de estructuras de interés, como neuronas<sup>18</sup>, células neuroglias y otros tipos celulares, mieloarquitectónicos<sup>19</sup>, hodológicos o conexionales, histoquímicos, neuroquímicos, neurocomputacionales, de neuroimágenes, quimioarquitectónicos, receptoarquitectónicos, de neurotransmisores, de biomarcadores neuropatológicos [Byrne et al., 2009<sup>20</sup>], neuroelectrofisiológicos,

---

<sup>18</sup> Cuantificación computarizada de la morfología cortical en términos de (1) densidad celular, tamaño de las neuronas y espesor laminar, (2) densidad de empaquetamiento y distribución laminar de las fibras mielínicas, y (3) arquitectura de los receptores, es decir, la densidad y la distribución laminar de diferentes tipos de receptores según se visualizan con autorradiografía.

<sup>19</sup> Por medio de esta clasificación se establecen diferencias en el patrón de las fibras o axones, describiendo una laminación horizontal o tangencial y una laminación vertical o radial.

Vogt y Vogt (1919) describieron mapas mieloarquitectónicos de la corteza cerebral, con más de 200 áreas.

Nombres mieloarquitectónicos:

Capa 1 Tangencial

Capa 2 Disfibrosa

Capa 3 Supraestriatal

Capa 4 Externa de Baillarger

Capa 5 Intersticial e interna de Baillarger

Capa 6 Infraestriatal

Cada capa con múltiples subcapas.

Se tiene que precisar detalladamente los mapas mieloarquitectónicos del L.Pre-F.

<sup>20</sup> Muestreo y conteo manual de estructuras de interés.

mielogenéticos<sup>21</sup> y funcionales, entre otros. Las aproximaciones neurocientíficas teóricas y experimentales contemporáneas y futuras buscan una conjunción, una cohesión de todos estos datos, que permitan entender esta complejidad y construir redes cerebrales (Networks of the brain), y un *connectome* –estructural y funcional– comprensivos (Human Connectome Project y The Brain Activity Map Project) [Alivisatos et al., 2012]<sup>22</sup>.

La **Neuroanatomía** es indispensable y esencial para el entendimiento de la complejidad cerebral. Busca la identificación de las unidades anatómicas (neuronas, grupos neuronales o regiones cerebrales) y el mapeamiento de sus conexiones, para revelar la configuración y el funcionamiento cerebral. Para el entendimiento de esta complejidad es necesaria una ardua labor futura por parte de las neurociencias y de la neuroanatomía, que descubra cada vez herramientas más sofisticadas y precisas, que cada vez tengan mayor resolución espacial y temporal; pero, que sean realizables y replicables en los *Homo Sapiens, in vivo* y no invasivas o (nano) mínimamente invasivas.

---

Muestreo y estudios cuantitativos de estructuras de interés, como neuronas, células neuroglias y otros tipos celulares o biomarcadores neuropatológicos, como placas de  $\beta$ -amiloide y ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. Son sistemas de cuantificación automatizados, con software para análisis automatizado de imágenes morfométricas.  
Estudios postmortem.

<sup>21</sup> Flechsig (1920), describió el orden temporal en que las fibras de la sustancia blanca se mielinizan durante el neurodesarrollo. Distinguió 45 áreas mielógenicas, a las que numeró según su secuencia de mielinización durante la vida fetal y posnatal temprana. Las clasificó en tres categorías: áreas primordiales (1-16), que muestran signos de mielinización antes del nacimiento; áreas intermedias (17-36) que se tornan mielínicas entre el nacimiento y el segundo mes de vida posnatal, y áreas terminales (37-45) que se mielinizan después del segundo mes del nacimiento.  
Designó las intermedias y terminales como áreas de asociación.

L.Pre-F:

Superficie lateral: 45, 38, 36, 35, 34, 25, 24, 21

Superficie medial: 43, 36, 34, 21, 20

La mielinización sufre cambios notables en los primeros dos años después del nacimiento. Múltiples reglas rigen las secuencias cronológicas y topográficas de mielinización del SNC durante este periodo. La aparición de mielina es obvia en el lóbulo frontal entre el cuarto y el undécimo mes posnatal, el esplenio del cuerpo calloso se mieliniza entre el tercero y cuarto mes, y a continuación la rodilla entre el cuarto y el sexto y posteriormente el rostro.

<sup>22</sup> <http://www.humanconnectomeproject.org/>  
<http://humanconnectome.org/>  
[http://www.nytimes.com/2013/04/02/science/obama-to-unveil-initiative-to-map-the-human-brain.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2013/04/02/science/obama-to-unveil-initiative-to-map-the-human-brain.html?_r=0)  
(Consultado el 9 de julio de 2013)



En los **estudios citoarquitectónicos** de la neocorteza se establecen diferencias en el espesor relativo y la densidad celular y en el tamaño, forma y disposición de los cuerpos neuronales en las seis distintas capas cerebrales<sup>23</sup>.

K. Brodmann (1909) describió mapas citoarquitectónicos de la corteza cerebral de los *Homo Sapiens*, con 52 áreas citoarquitectónicas (áreas de Brodmann BA), que fueron ampliamente utilizados durante gran parte del siglo XX y que han sido una base fundamental para nuevos estudios y clasificaciones, con herramientas más sofisticadas y precisas.

Dos grupos de investigadores, Öngür y Price (2000, 2003) y Petrides y Pandya (2002, 2004) [Petrides, Pandya et al., 2012], modificaron la división original de Brodmann de la neocorteza del L.Pre-F de los *Homo Sapiens* sobre la base de estudios comparativos y el análisis citoarquitectónico realizado por AE Walker (1940), dando una nueva clasificación en áreas de Brodmann-Walker (BWA), que obviamente seguirá cambiando y siendo más precisa y detallada con el tiempo y el desarrollo de herramientas más sofisticadas y de mayor resolución.

Von Economo (1927) dividió la neocorteza de los *Homo Sapiens* en **áreas homotípicas y heterotípicas**. Las áreas homotípicas presentan las seis capas neocorticales claramente distinguidas y les asignó los tipos 2, 3 y 4, porque no todas las seis capas están desarrolladas en el mismo grado<sup>24</sup>, estos tipos se caracterizan por ser neocorteza de

---

Capa I. Molecular o plexiforme.	Tiene algunas interneuronas horizontales de Cajal y células de neuroglia. Las interneuronas horizontales de Cajal son escasas o ausentes en el periodo postnatal.
Capa II. Granular externa.	Tiene principalmente cuerpos neuronales de neuronas piramidales pequeñas, pero también interneuronas.
Capa III. Piramidal externa.	Tiene neuronas piramidales pequeñas e intermedias.
Capa IV. Granular interna.	Tiene neuronas piramidales y no piramidales.
Capa V. Piramidal interna.	Tiene neuronas piramidales intermedias y grandes.
Capa VI. Multiforme.	Tiene neuronas piramidales grandes y fusiformes, que son neuronas piramidales modificadas. (Nombres citoarquitectónicos)

<sup>24</sup> El **tipo 2** contiene muchas neuronas piramidales pequeñas e intermedias, pero menos neuronas granulares que en el tipo 3.

El **tipo 3** contiene muchas neuronas piramidales pequeñas e intermedias, más neuronas granulares que el tipo 2 y la capa multiforme VI está particularmente bien desarrollada.

asociación. En las áreas heterotípicas no se pueden distinguir claramente las seis capas y les asignó los tipos 1 y 5.

Los cinco tipos principales de neocorteza, según las distinguió von Economo son:

- Tipo 1 corteza heterotípica, agranular (corteza motora)
- Tipo 2 corteza homotípica, tipo frontal
- Tipo 3 corteza homotípica, tipo parietal
- Tipo 4 corteza homotípica, tipo polar
- Tipo 5 corteza heterotípica, granular (cortezas sensitivas primarias)

Brodmann subdividió el lóbulo frontal en 14 áreas citoarquitectónicas: 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 25, 32, 44, 45, 46 y 47; de éstas son áreas agranulares las áreas 4, 6, 24, 25 y 32, disgranulares las 8, 44, 45, y granulares las 9, 10, 11, 12, 46 y 47. Según la tipología de von Economo, las áreas 4, 6, 24 y 25 son heterotípicas y pertenecen al tipo 1; mientras, que todas las áreas frontales restantes son homotípicas, de éstas últimas, el área 46 y parte del área 10 pertenecen al tipo 3; las áreas orbitofrontales 11, 12 y 47, al tipo 4; y las áreas frontales homotípicas restantes, al tipo 2.

## **SUPERFICIE LATERAL**

Comprende las áreas de Brodmann BA 9, 10, 46 y 47. 8, 44, 45 y 11.

Las áreas BA 9 y 46 juntas corresponden a las áreas de Brodmann-Walker BWA 9, 9/46d y 9/46v (más afines citoarquitectónicamente a BA 46) y 46. El área de Brodmann 47 corresponde más o menos a las áreas de Brodmann-Walker BWA 47/12 (más afín citoarquitectónicamente a BA 12). 8 (Ad, Av), 44 y 45 (A, B).

Citoarquitectónicamente presenta las siguientes áreas:

BA:

9	homotípica,	tipo 2,	granular
10	homotípica,	tipo 2 y tipo 3,	granular
46	homotípica,	tipo 3,	granular

---

El **tipo 4** se caracteriza por su delgadez, su alto contenido de neuronas granulares y la capa multiforme VI particularmente bien desarrollada.

47	homotípica,	tipo 4,	granular
11	homotípica,	tipo 4,	granular
8	homotípica,	tipo 2,	disgranular
44, 45	homotípica,	tipo 2,	disgranulares

BWA:

9/46d, 9/46v más afines citoarquitectónicamente a BA 46  
 47/12 más afín citoarquitectónicamente a BA 12

8 Ad, 8Av  
 45A y 45B

Las distintas áreas citoarquitectónicas están intensa y recíprocamente interconectadas.

### Áreas funcionales:

Corteza frontopolar (CFP)  
 Corteza prefrontal lateral dorsal (CPFLD)  
 Corteza prefrontal lateral ventral (CPFLV)

Corteza orbitofrontal (COF)

Área del lenguaje de Broca. (BA 44 y 45 izquierdas)  
 Áreas prefrontales del lenguaje<sup>25</sup>

Campo ocular (oculógiro) frontal (FF). Subcampo de BA 8  
 Campo ocular suplementario (SF). Subcampo de BA 6  
 Campo oculógiro prefrontal. Forma parte de BA 46

---

<sup>25</sup> Algunos aspectos de nivel superior de la formación del lenguaje requieren que estén intactas algunas regiones de la corteza prefrontal. No se han establecido aún las conexiones precisas de estas redes neuronales, pero señalan que estas redes involucradas en la comprensión y la producción del lenguaje son mucho más extensas de lo que originariamente se consideraban, comprende:  
 Región prefrontal lateral dorsal que comprende partes de las BA 9 y 46  
 BA 47. Pequeña región en el giro frontal inferior izquierdo  
 Corteza cingular anterior

## **SUPERFICIE MEDIAL**

Comprende las áreas de Brodmann 9, 10,11, 12, 25 (área infralímbica), 24 (área límbica anterior), 32 (área prelímbica). 8. Las áreas 24 y 25 se sitúan dentro de los límites del lóbulo límbico y forman parte del cinturón paralímbico.

Además las áreas de Brodmann-Walker BWA 14 (por las BA 12 y parte de la 11), 32h y 32m (por un área 10 muy grande, según Öngür) y 8B.

Citoarquitectónicamente presenta las siguientes áreas:

BA:

9	homotípica,	tipo 2,	granular
10	homotípica,	tipo 2 y tipo 3,	granular
11	homotípica,	tipo 4,	granular
12	homotípica,	tipo 4,	granular
24	heterotípica,	tipo 1,	agranular
25	heterotípica,	tipo 1,	agranular
32	homotípica,	tipo 2,	agranular
8	homotípica,	tipo 2,	disgranular

BWA:

14  
32h, 32m

8B

### **Áreas funcionales:**

Corteza frontopolar (CFP)

Corteza prefrontal medial (CPFM)

Corteza orbitofrontal (COF)

Área motora cingular rostral y caudal (AMCr – AMCc)

Corteza infralímbica BA 25

Corteza prelímbica BA 32

Corteza cingular anterior BA 24

## **SUPERFICIE ORBITOFRONTAL**

Comprende las áreas de Brodmann BA 11 y 47. 10, 46 y 25.

Además las áreas de Brodmann-Walker BWA 11, 13, 14 y 47/12 (más afín citoarquitectónicamente a BA 12) y según Öngür una precisión más detallada y específica: 10p, 11m, 11l, 14r, 14c, 13m, 13l, 13b, 13a, 47/12r, 47/12l, 47/12m, 47/12s, lam, lapm, lai, lal.

Existe un gradiente anteroposterior en su citoarquitectura, que se manifiesta como una reducción gradual de la granularidad de la capa IV, por consiguiente, las porciones posteriores de las áreas 13, 14 y 47/12 son disgranulares o agranulares. Mesulam (1985) incluyó esta región disgranular/agranular en lo que denominó cinturón paralímbico.

Citoarquitectónicamente presenta las siguientes áreas:

BA:

11	homotípica,	tipo 4,	granular
47	homotípica,	tipo 4,	granular
10	homotípica,	tipo 3,	granular

46  
25

BWA

13  
14  
47/12      más afín citoarquitectónicamente a BA 12

### **Áreas funcionales:**

Corteza frontopolar (CFP)

Lateral

Medial

## II. JERARQUÍA PREFRONTAL Y REDES CEREBRALES

El Lóbulo Prefrontal (L.Pre-F) de la especie *Homo Sapiens* es la estructura neocortical de más reciente evolución filogenética y ontogenética (neocorteza de asociación de orden superior multimodal). Es un **scaffold jerárquico**, es el ejecutivo central porque a través de sus proyecciones eferentes de orden superior (sistemas de ensayo o corrientes de procesamiento) controla el resto de la corteza cerebral y el encéfalo. Pero, sobre todo, es el sustrato neuroanatómico (biológico) que soporta el mayor nivel jerárquico del estado mental y de las funciones cognitivas superiores, consideradas en conjunto como funciones prefrontales.

La corteza cerebral tiene una organización funcional altamente jerárquica –tanto neuroanatómica como neurofisiológica–, la corteza de asociación (áreas de asociación) representa el 80% de la corteza cerebral de los *Homo Sapiens*. La corteza multimodal o de orden superior (supramodal, polimodal o heteromodal) que es de más reciente evolución filogenética, se localiza en tres áreas: (1) L.Pre-F o área de asociación anterior, (2) un área de asociación posterior o parietotemporoccipital y (3) un área de asociación temporal medial (ver nota 6). No es difícil deducir que estas áreas funcionales no se corresponden con las áreas citoarquitectónicas, lo cual implica ciertos cuidados para las aproximaciones experimentales.

El L.Pre-F es excitatorio y se divide en tres superficies, que es indispensable reconocer para su adecuada comprensión: superficie lateral, superficie medial y superficie orbitofrontal. Superficies que son neuroanatómica, neurofisiológica y evolutivamente diferentes, pero que están fuertemente conectadas a través de **fibras prefrontoprefrontales** comisurales –callosas<sup>26</sup>– y de asociación<sup>27</sup>; por lo tanto hay dos

---

<sup>26</sup> El **cuerpo calloso** se divide en: rostro (pico), rodilla, cuerpo y esplenio. La mayor parte de las áreas de asociación están fuertemente interconectadas por fibras callosas.

La rodilla y el rostro interconectan la corteza prefrontal a través del fórceps menor y la radiación anterior del cuerpo calloso.

Las conexiones comisurales son homotópicas o heterotópicas. Las fibras homotópicas interconectan áreas neocorticales correspondientes en ambos hemisferios y las heterotópicas áreas no correspondientes.

La callosotomía, comisurotomía da como resultado un cerebro escindido.

L.Pre-Fs, izquierdo y derecho, con especialización complementaria, pero constituyen una entidad neurofuncional única, con una alta transferencia intralobular (intercortical), intrahemisférica (interlobular) e interhemisférica de información, que es energía electro-química excitatoria o inhibitoria a través del tiempo. Esta es la única posibilidad (neuro)biológica, química y física que soporta el funcionamiento del sistema nervioso y sus células fundamentales, las neuronas, con sus potenciales de acción, sinapsis, neurotransmisores y receptores. El estado mental y las funciones cognitivas superiores de los *Homo Sapiens* son energía electro-química, con patrones, conexiones y secuencias de sucesos espacio-temporales que se transmiten por redes neuronales cerebrales para formar un *connectome* estructural y funcional.

El L.Pre-F como *scaffold* cognitivo jerárquico, es un *continuum* a través de magnitudes y de tiempo ontogenético. Las magnitudes se organizan en tres escalas: la microescala de las neuronas y las sinapsis, la mesoescala de grupos neuronales y sus proyecciones y la macroescala de regiones cerebrales y vías nerviosas; magnitudes que explican las funciones prefrontales –estado mental y funciones cognitivas superiores– y dan la posibilidad de entender y resolver los síndromes de desfrontalización, las enfermedades neuro-psiquiátricas y los trastornos del cerebro en general. Esta aproximación trata de entender este *continuum*, desde una neurona, como las neuronas estrelladas, de 4-8  $\mu\text{m}$ , que es una magnitud de  $10^{-6}$ , hasta el lóbulo prefrontal, las funciones prefrontales y la fenomenología de los síndromes de desfrontalización, que están en la escala del metro, una magnitud de  $10^1$ .

El L.Pre-F como *scaffold* jerárquico también presentó una evolución progresiva, que explica igualmente el nivel jerárquico de sus funciones; siendo la superficie lateral la de

---

Las otras cuatro comisuras cerebrales, que no participan en las conexiones prefrontoprefrontales son: la comisura del hipocampo, la comisura anterior (lóbulos temporales y estructuras olfatorias), la comisura posterior y la comisura habenuar.

<sup>27</sup> Sistema de fibras de asociación (intrahemisféricas):

Fibras de asociación cortas o fibras en U

Fibras de asociación largas:

Cíngulo (también tiene fibras de asociación cortas)

Fascículo longitudinal superior (Fascículo arqueado)

Fascículos occipitofrontales superior e inferior

Fascículo uncinado (componente del fascículo occipitofrontal inferior)

Sistema de proyección occipitotemporal de serie (cascada) de fibras en U (por fascículo longitudinal inferior)

más reciente evolución filogenética y, por lo tanto, la que soporta el mayor nivel jerárquico de las funciones prefrontales con respecto a las superficies. Igualmente, mayor jerarquía funcional y más reciente evolución filogenética de la corteza frontopolar (CFP) con respecto a las áreas funcionales y del área BA 10 con respecto a las otras áreas de Brodmann.

Para un entendimiento apropiado de la mayor **jerarquía cognitiva** del L.Pre-F y las funciones que soporta, es prioritario un enfoque, una aproximación a partir de sus **centros nerviosos** únicos y particulares: nodos, módulos y *hubs* (ver página 53) y sus **proyecciones o eferencias** (vías, fibras o axones), pues aunque en la evolución sus eferencias determinaron su mayor nivel jerárquico, es indispensable partir en el estado evolutivo actual de los *Homo Sapiens* de mayor a menor nivel jerárquico.

Se plantea como hipótesis, como aproximación teórica –que por supuesto, tendría que ser demostrable experimentalmente y ser cuantificable y replicable–, de mayor a menor, la siguiente **jerarquía de las eferencias** del L.Pre-F de los *Homo Sapiens*:

- Fibras comisurales prefrontales homotópicas (prefrontoprefrontales, rcp<sup>28</sup>) C. II-III
- Fibras comisurales prefrontales heterotópicas (prefrontoprefrontales, rcp) C. II-III
- Fibras de asociación prefrontales intrasuperficie (prefrontoprefrontales, rcp) C. II-III
- Fibras de asociación prefrontales intersuperficie (prefrontoprefrontales, rcp) C. II-III
- Fibras de asociación extraprefrontales (prefrontocorticales) C. II-III

Principalmente hacia:

- (1) las otras dos cortezas de asociación multimodales –parietotemporooccipital y temporal medial– (rcp),
- (2) las áreas de asociación unimodales

---

<sup>28</sup> rcp: recíprocas.



sensitivas (rcp), sobre todo hacia sus componentes distales y motoras<sup>29</sup>, y a través de estas hacia la corteza motora primaria y

(3) Sistema límbico(rcp): hipocampo, giro dentado y subículo (formación hipocámpica) y lóbulo límbico (áreas paralímbicas).

Ínsula (rcp)

- Fibras extraprefrontales subcorticales (prefrontosubcorticales)
  - Talámicas<sup>30</sup> (prefrontotalámicas)
    - Específicas C. VI
    - Inespecíficas C. V
  - Extratálamicas (prefrontoextratálamicas) C. V
    - Amígdala, estriado (núcleos basales), núcleo basal de Meynert y cerebro anterior basal, claustró, hipotálamo, centros del tronco del encéfalo (área tegmental ventral y sustancia negra, sustancia gris periacueductal, núcleos del rafe y locus coeruleus), cerebelo, núcleos motores de los pares craneanos y médula espinal.

Estas proyecciones eferentes de orden superior (sistemas de ensayo), que son corrientes de procesamiento anterógradas que controlan el resto de la corteza cerebral y el encéfalo, pero que igualmente reciben fibras recíprocas o de retroalimentación, son un *scaffold* que tienen un origen con especificidad laminar y neuronal definida (impronta):

---

<sup>29</sup> Un sistema eferente del L.Pre-F desde las BA 9, 10 y 46 de la superficie lateral principalmente, pero también desde estas mismas áreas en la superficies medial y orbitofrontal, está formado por series de fibras de asociación cortas sucesivas que lo conectan con la corteza de asociación motora y la corteza motora primaria (M1 o F1) (ver vías prefrontales).

<sup>30</sup> **Tálamo**

Agrupación funcional de sus núcleos:

De relevo sensitivo: ventral posterior (VPL y VPM), cuerpo geniculado lateral y cuerpo geniculado medial

De relevo motor: ventral anterior, ventral lateral (VLA y VLP)

Límbicos: anterior y lateral dorsal

De asociación: dorsomedial, pulvinar y posterior

Inespecíficos: intralaminares, de la línea media y reticulares

N. dorsomedial: conexiones con L.Pre-F (Pp), cortezas cingular, insular y parietal y áreas premotora y motora accesoria.

N. pulvinar: conexiones con corteza parietotemporooccipital (Pp), campo oculógiro frontal y cortezas cingular anterior y posterior, retroesplenial, insular y parahipocampal.

- Fibras comisurales callosas: prefrontoprefrontales homotópicas y heterotópicas capas II y III (Pp), y V y VI.
- Fibras de asociación: prefrontoprefrontales y extraprefrontales (prefrontocorticales) capas II, III, V (Pp) y VI  
Fibras de asociación cortas capa II y, largas capas III y V (Pp)

Las fibras prefrontocorticales (extraprefrontales largas) se originan en neuronas piramidales, en las capas III e infragranulares V y VI y, terminan en gran parte en las capas I y VI del área receptora. De las fibras corticoprefrontales (extraprefrontales de asociación) que recibe el L.Pre-F, la gran mayoría (**75%** o más) son recíprocas a través de este sistema de fibras prefrontocorticales (extraprefrontales), por medio de sistemas descendentes de mayor a menor jerarquía.

- Fibras subcorticales: prefrontosubcorticales (extraprefrontales)
 

Talámicas	
Específicas	capa VI
Inespecíficas	capa V
Extratálamicas	
	capa V

Es fundamental reconocer que en los *Homo Sapiens* el origen de las fibras eferentes prefrontales de mayor nivel jerárquico –comisurales y de asociación– es en las **capas neocorticales de más reciente evolución filogenética, capas II y III.**

También hay que entender la jerarquía de las **aferencias** al L.Pre-F, las de mayor jerarquía desde el L.Pre-F contralateral e ipsilateral, a través de fibras comisurales y de asociación prefrontales (prefrontoprefrontales) respectivamente; además, recibe aferencias (proyecciones) a través de fibras corticoprefrontales (extraprefrontales) desde (1) principalmente, las otras dos cortezas de asociación multimodales –parietotemporooccipital y temporal medial–, (2) las áreas de asociación sensitivas unimodales, sobre todo de sus componentes distales y (3) el sistema límbico. Estas fibras,

axones o proyecciones son de asociación largas, con una alta transferencia intrahemisférica (interlobular) de información. Son sistemas multisinápticos que reciben aferentes bimodales y trimodales convergentes y donde el procesamiento secuencial de la información se torna cada vez más complejo. Estos sistemas están organizados jerárquicamente, de modo que las aferencias iniciales de bajo nivel son transformadas en representaciones más complejas y específicas a través de etapas sucesivas de procesamiento.

Las áreas sensitivas primarias son adyacentes y se proyectan a través de conexiones de asociación cortas a las **áreas de asociación sensitivas unimodales**, estas últimas están subdivididas en componentes proximal (*upstream*) y distal (*downstream*). Los componentes proximales están sólo a una sinapsis de distancia del área sensitiva primaria correspondiente, mientras que los componentes distales se encuentran a una distancia de dos sinapsis o más de ella.

**Aferencias** al L.Pre-F y terminación con especificidad laminar y neuronal definida:

- Fibras corticales:
  - Fibras comisurales callosas (rcp) Capas II y III (Pp), pero también a I y IV  
Prefrontales homotópicas y heterotópicas (prefrontoprefrontales)
  - Fibras de asociación (rcp) Capas II y III (Pp), pero también I, IV y VI  
Prefrontales intrasuperficie e intersuperficie (prefrontoprefrontales) (rcp)  
Corticoprefrontales (extraprefrontales) (rcp)

Las fibras de asociación corticoprefrontales (extraprefrontales) terminan en la capa IV y sus alrededores, estas se originan principalmente en neuronas piramidales de la capa III. Presentan procesamiento paralelo de la información.

- Fibras subcorticales (subcorticoprefrontales, extraprefrontales)  
Talámicas

Específicas.	Capa IV (Pp), con extensión a la capa III o sin ella y VI. Neuronas piramidales, estrelladas espinosas e interneuronas (no piramidales)
Inespecíficas.	Capa VI (Pp), pero distribuida en todas las capas corticales con escasa densidad. Núcleos intralaminares: capas VI y V (Pp) y I Núcleos de la línea media y paralaminares: capa I (Pp)
Extratálamicas	Totalidad de la neocorteza, pero con alto grado de especificidad, tanto para áreas como para capas (por determinar)

Amígdala (núcleo basolateral), estriado (núcleos basales), núcleo basal de Meynert (fibras colinérgicas y GABAérgicas) y cerebro anterior basal, claustró, hipotálamo (fibras con orexina, histamina y hormona concentradora de melanina), centros del tronco del encéfalo (área tegmental ventral y sustancia negra [fibras dopaminérgicas, sistema mesolímbicoprefrontal –cortical–], núcleos del rafe [fibras serotoninérgicas, hasta capas III, IV y VI Pp] y locus coeruleus [fibras noradrenérgicas], muchos de estos tienen sinapsis de volumen) y cerebelo.

Las **corrientes de proyección** de las diferentes percepciones que se transmiten a través de fibras de asociación extraprefrontales (corticoprefrontales) presentan procesamiento paralelo de la información. En este procesamiento, diferentes características, procesamiento e integración de la información se localizan en áreas corticales específicas y segregadas y se transmiten por vías separadas a través de corrientes de proyección organizadas jerárquicamente y especializadas desde el punto de vista funcional (ver vías prefrontales).

Las distintas corrientes de procesamiento no operan de forma aislada, existen conexiones e interacciones cruzadas sustanciales entre ellas en sucesivos niveles de procesamiento. Las fibras de asociación que forman estas conexiones laterales difieren de los sistemas ascendentes y descendentes en que terminan en un patrón columnar que afecta todas las capas corticales.

Se plantea, igualmente como hipótesis, el siguiente **continuum** neuroanatómico (estructural) y neurofisiológico (funcional) de magnitudes:

### Microescala

- Neurona(s) y sinapsis (neurotransmisores y receptores)
- Potencial de acción
- Cuantos de neurotransmisor liberado [Kandel et al., 2000; Ganong, 2010]
- Tiempo de acción del neurotransmisor y eliminación (recaptación, metabolismo, difusión).
- Densidad de receptores
- Tiempo de acción electro-química
- Excitación–inhibición anterógrada, lateral y retrógrada
- Excitación–inhibición postsináptica y presináptica
- Eficacia sináptica
- Sensibilización (habituaación) y potenciación posttetánica [Ganong, 2010]
- Potenciación a largo plazo<sup>31</sup> [Kandel et al., 2000: 1260–1265]
- Eficiencia

### Mesoescala

- Grupos neuronales y proyecciones
- Columnas neocorticales
- Circuitos neocorticales (microcircuitos o microred neocortical)
- Nodos, módulos y *hubs* (ver página 53)
- Cooperatividad y asociatividad [Kandel et al., 2000]
- Suma y oclusión

---

<sup>31</sup> Potenciación a largo plazo versus depresión a largo plazo.

- Convergencia y divergencia
- Eficiencia

### Macroescala

- *Connectome*<sup>32</sup> estructural (structural connectome) [Hagmann et al., 2010]
- Regiones cerebrales y vías nerviosas
- *Connectome* funcional (functional connectome, functional connectivity map,
  - brain activity map)
- Eficiencia

La neocorteza se comunica principalmente consigo misma, a través de corrientes de procesamiento corticocortical de la información. Las neuronas de la neocorteza se clasifican en dos tipos básicos: neuronas piramidales y neuronas no piramidales. El mayor número de conexiones y sinapsis corticales es a través de fibras cortico-corticales (intracorticales), no subcorticales (extracorticales). El 90% de la excitación cortical surge de conexiones intracorticales entre neuronas piramidales, las aferencias talámicas proporcionan sólo un 10% de las aferencias excitadoras.

**Número de neuronas corticales:** 13-22,8 mil millones ( $10^9$ ), con diversidad y variabilidad y con aproximadamente 10 mil sinapsis por neurona, lo cual plantea una gran complejidad, pero además, por sólo la diferencia numérica hay que tener en cuenta

---

<sup>32</sup> Conceptualizado y propuesto por Sporns y Hagmann (2005) y su ciencia relacionada *Connectomics*.

**Connectome:** mapeamiento cerebral de la conectividad estructural –neuroanatomía– y funcional –neurofisiología– de los *Homo Sapiens*, *In vivo* y no invasivo.

*Connectomics* con resonancia magnética (MR connectomics), combina datos de neuroimágenes de resonancia magnética (tractografía: difusión –tensor–, difusión –espectro–, funcional, funcional en estado de reposo, estructural T1 y T2), con las herramientas analíticas de la ciencia de redes, para el mapeamiento cerebral de la conectividad estructural y funcional.

#### Secuencia de sucesos:

- (1) IRM estructural T1 y tractografía: IRM de difusión –espectro– (DSI)
- (2) Segmentación de la sustancia gris y blanca
- (3) Tractografía (conexiones –edges–)
- (4) Segmentación de la corteza cerebral en regiones de interés (ROIs: Regions Of Interest), 1000 ROIs de 1. 5 cm<sup>2</sup> (nodos –nodes–)
- (5) Construcción de la red cerebral estructural y funcional (Networks of the Brain), con las herramientas analíticas de la ciencia de redes, al computar las conexiones de fibras que conectan ROIs.

MR tractography: Diffusion tensor imaging (DTI), Diffusion Spectrum Imaging (DSI)

los conceptos fundamentales de homeostasis funcional (functional homeostasis) y degeneración (degeneracy) [Sporns, 2011].

La **homeostasis funcional** es el mantenimiento de la función a pesar de variaciones persistentes en el número, la estructura o la conectividad. La **degeneración** es la capacidad de los sistemas para realizar funciones similares a pesar de diferencias en la forma en que ellos están configurados o conectados, el mismo proceso mental o cognitivo puede ser logrado con combinaciones diferentes de elementos estructurales. Un sistema degenerado puede lograr realizaciones constantes aún cuando alguno de sus elementos estructurales estén alterados, comprometidos o desconectados, lo que confiere al sistema fortaleza y estabilidad funcional. En estos conceptos puede subyacer la remarcable capacidad del cerebro para soportar grandes perturbaciones durante el curso de las enfermedades neuro-psiquiátricas o los traumas encefalocraneanos. También, pueden explicar hasta cierto punto la **reserva** y la **plasticidad cerebral**, la primera es la resiliencia contra el daño, determinada por las experiencias o las funciones establecidas y logradas en el pasado y la segunda es la capacidad de crear nuevos engramas, con las nuevas experiencias o con el entrenamiento de funciones.

Con mapas topográfico detallados y precisos (estudios sinaptológicos) y con estudios neurohistológicos de alta resolución, se ha encontrado que los contactos sinápticos se hacen preferencialmente sobre dominios específicos de la neurona receptora, formando *scaffolds* neuroanatómicos (impronta), lo que algunos autores como Passingham y col. (2002) han denominado como «*huella digital conectiva*» («*connectional fingerprint*»), donde cada área cortical tiene un patrón singular de conexiones corticocorticales. Pero igualmente hay *scaffolds* neurofisiológicos, con patrones espacio-temporales y diferencias en las descargas neuronales, denominados «*huella digital funcional*» («*functional fingerprint*»); todo esto sin olvidar la individualidad.

Las neuronas piramidales típicas representan 65% o más de la población neuronal total de la neocorteza, son las neuronas de proyección principales y las que soportan básicamente las conexiones intracorticales, ya sea a través de sus axones o sus colaterales axonales recurrentes (CAR) y horizontales (CAH), su neurotransmisor principal es el glutamato

(excitatorio). Esta sola evidencia soporta al L.Pre-F como **excitatorio**; además, se debe tener en cuenta su gran tamaño y la diversidad de las funciones específicas de sus superficies, la mayoría de ellas facilitadoras (excitatorias) como metacognición, mentalización e introspección, entre otras. El control inhibitorio es ejercido en particular por la superficie medial<sup>33</sup>, no por el L.Pre-F como un todo, que sí ejerce un control sobre el sistema límbico (ver funciones prefrontales).

- **Neuronas piramidales**

60-85% de la población neuronal total de la neocorteza.

- ✓ **Neuronas piramidales típicas**                      Glutamato y aspartato

Neuronas de proyección, 65% o más de la población neuronal total de la neocorteza. 10-50(100)  $\mu\text{m}$ .

Capas II-VI

Colaterales axonales recurrentes (CAR) y colaterales axonales horizontales (CAH), estos últimos de 2-5 en promedio y hasta 8 mm de longitud.

- ✓ **Neuronas piramidales atípicas**

- Neuronas estrelladas espinosas (Spiny stellate neurons).

Capa IV de las áreas sensitivas primarias, son interneuronas corticales intrínsecas típicas, de circuito local.

- Neuronas piramidales pequeñas con dendritas apicales poco desarrolladas (Small pyramidal neuron with poorly developed apical dendrite)
- «Pirámides estrelladas» («Star pyramid»)

---

<sup>33</sup> **SUPERFICIE MEDIAL**

Conducta social

Control conductual y afectivo

Participa activamente en los procesos de inhibición, en la detección y solución de conflictos, así como también en la regulación y esfuerzo atencional. Además, participa en la regulación de la agresión y de los estados motivacionales.

El control inhibitorio ejercido en particular por esta superficie, permite retrasar las tendencias a generar respuestas impulsivas, originadas en otras estructuras cerebrales, siendo esta función reguladora primordial para la conducta y la atención.

Control sobre el sistema límbico.



- Neuronas piramidales escasamente espinosas (Sparsely spiny pyramidal neurons)
- Neuronas piramidales de proyección «pura» («Pure» projection pyramidal neurons), con axones que no emiten ninguna colateral intracortical.
- Neuronas piramidales intrínsecas (Intrinsic pyramidal neurons), con axones que se sitúan exclusivamente dentro de la corteza.
- Neuronas fusiformes (Spindle-shaped neurons), que son neuronas piramidales grandes y modificadas de la capa VI.

- **Neuronas no piramidales**

Interneuronas corticales intrínsecas de circuito local

Neuronas lisas o escasamente espinosas (Smooth or sparsely spiny neurons)

15-40% de la población neuronal total de la neocorteza.

- ✓ **Neuronas estrelladas (Stellate neurons)**

- Neuronas estrelladas (Stellate neurons). GABA  
Todas las capas. 4-8  $\mu\text{m}$ .

- Neuronas en cesta (Basket neurons), grandes, pequeñas y en nido (large – small - nest) GABA. NPY<sup>34</sup>, CCK, SRIF, VIP. PV, CB, CR.

Capas III y V. Reciben aferencias comisurales y talámicas.

Representan aproximadamente el 50% de las interneuronas inhibitoras. Algunas tienen sinapsis eléctricas (neuronas en cesta grandes principalmente) y sinapsis autápticas.

---

<sup>34</sup> NPY: neuropéptido Y

VIP: péptido intestinal vasoactivo

CCK: Colecistoquinina

SRIF: factor inhibidor de la liberación de somatotropina

CRF: factor liberador de corticotrofina

TK: taquicinina

Sustancia P

Proteínas fijadoras de calcio:

PV: parvalbúmina

CB: calbindina

CR: calretinina

- Neuronas en candelabro (Chandelier neurons) GABA. CRF.  
PV, CB

Capas II-V, (Pp) II y III. Sinapsis axoaxónicas con neuronas piramidales, más numerosas en las capas II y III, que son el origen principal de las fibras comisurales –callosas– y de asociación, por lo tanto, con gran influencia inhibitoria cortico-cortical. Las neuronas estrelladas espinosas, también pueden recibir este tipo de sinapsis axoaxónicas y las neuronas piramidales pueden recibir sinapsis axoaxónicas inhibitorias de otros tipos de neuronas, por clasificar.

Alteraciones en este tipo de neuronas del L.Pre-F, superficie lateral dorsal (BA 9 y 46), principalmente de las capas II y III, pero también VI, están implicadas en la etiología de la esquizofrenia [Konopaske et al., 2006<sup>35</sup>].

- Neuronas neurogliaformes o en telaraña (Neurogliaform or spiderweb neurons). Algunas tienen sinapsis eléctricas.

✓ **Neuronas de orientación vertical (Vertically Oriented Neurons)**

- Neuronas bipolares (Bipolar neurons) GABA. VIP. CR  
Capas II-VI

Sinapsis simétricas (-) GABA. VIP  
ChAT

Sinapsis asimétricas (+) VIP

- Neuronas de doble penacho (Bitufted neurons)

Neuronas de doble penacho (Bitufted neurons)

NPY, SRIF, VIP, CCK. CB, CR

Capas II-VI

---

<sup>35</sup> Alteraciones en las **neuronas en candelabro** (Chandelier neurons): sus terminaciones axonales en cartuchos (cartridges) están disminuidas. Estas terminaciones axonales son inmunoreactivas para el transportador-1 de membrana para GABA (GAT1). Estas alteraciones no se presentan sólo en el L.Pre-F, también involucran al lóbulo temporal (BA 42, según este estudio).

Neuronas de doble ramillete (Double bouquet neurons)

GABA, TK, SRIF, VIP, CCK, CB, CR

Capas II y III

- Neuronas de Martinotti (Martinotti neurons) GABA, TK,  
Somatostatina

Capas V y VI (Pp), pero también II-IV

Son neuronas multipolares de doble penacho, de axón ascendente largo que alcanza la capa I

✓ **Neuronas horizontales (Horizontal neurons)**

- Neuronas horizontales de Cajal (Cajal-Retzius) (Horizontal neurons of Cajal)

Capa I GABA, CCK

Pueden tener más de un axón

Escasez o ausencia en el periodo postnatal.

- Neuronas horizontales (Horizontal neurons)

Capa VI GABA

✓ **Interneuronas inhibitoras restantes**

**(Remaining Inhibitory Interneurons)**

- I1-I4

Capas II, IV y V

Defectos o alteraciones de las interneuronas GABAérgicas pueden desempeñar un papel en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Las columnas neocorticales y circuitos neocorticales son conceptos o diagramas, pero no representan un cuadro preciso de la neocorteza de los mamíferos; es un constructo (teorización) más cualitativo que cuantitativo, que plantea posibles fundamentos relativos a la conectividad y la regulación de la actividad de las neuronas neocorticales, estos

conceptos pretenden representar las unidades funcionales fundamentales de la neocorteza, pero no ha sido comprobados ni replicados neurofisiológicamente.

Estos conceptos de ninguna manera son aceptados de forma completa, se cuestiona su validez y se plantean objeciones. Son modelos, construcciones teóricas; que en el mejor de los casos muestran de qué modo podrían organizarse los circuitos. No hay información sobre el diseño funcional (neurofisiología) específico de las columnas y su importancia funcional no se ha establecido aún, se necesitan más pruebas y estudios electrofisiológicos a su favor.

En el caso de los circuitos neocorticales (microcircuitos o microred neocortical), Nieuwenhuys propone algunos [Nieuwenhuys et al., 2008: 565, 573, 589], pero como el autor señala, esto es un diagrama, un constructo (teorización) más cualitativo que cuantitativo<sup>36</sup>.

En el caso de las columnas neocorticales, postuladas y nombradas como «*glomérulos*» por Lorente de Nó (1938) y como columnas por Mountcastle (1957, 1997), se plantea que el patrón principal de conexiones se dispone en dirección vertical, con una fibra aferente como eje, que contienen todos los tipos de neuronas corticales y que dentro de sus límites se logra todo el proceso de transmisión de impulsos desde la fibra aferente hacia el axón eferente. Se plantea igualmente que estas columnas son específicas, están funcionalmente separadas y que tienen áreas intercolumnares vacías que las separan.

Se han propuesto columnas de 300 a 500  $\mu\text{m}$  de diámetro, con 4000 neuronas, de las cuales 2000 son piramidales y que en los *Homo Sapiens* hay alrededor de tres millones de estas; igualmente, se han postulado columnas motoras de 1mm de diámetro y columnas

---

<sup>36</sup> Diagrama que tiene sólo 157 sinapsis, aparte de las **sinapsis químicas clásicas**, se resalta la existencia de (1) sinapsis **eléctricas** (sinapsis o uniones en hendidura/brecha –gap junctions– o conexiones electrotónicas), en neuronas en cesta grandes y neurogliaformes, (2) sinapsis **autápticas** en neuronas en cesta, que median efectos inhibidores sobre las descargas repetitivas y, (3) sinapsis **de volumen** (*no clásicas*) en los sistemas extratalámicos neuromoduladores, donde los neurotransmisores difunden cierta distancia a través del espacio extracelular para actuar sobre receptores extrasinápticos y ejercer una influencia moduladora simultánea sobre gran cantidad de interneuronas. Debido a su escasez o ausencia en el periodo postnatal, las neuronas horizontales de Cajal tienen un papel mínimo en los circuitos intracorticales en el adulto.

corticocorticales de 300-800 (Pp 200-300)  $\mu\text{m}$  de diámetro<sup>37</sup>. En regiones corticales diferentes o heterotópicas, sus proyecciones permanecen segregadas, ya sea en columnas diferentes (interdigitadas) o en capas complementarias en la misma columna; en tanto que en regiones corticales iguales u homotópicas sus proyecciones parecen converger en territorios columnares comunes.

Es importante recordar que las neuronas piramidales tienen colaterales axonales horizontales (CAH) de hasta 8 mm de longitud, por lo tanto son transcolumnares.

Para los conceptos de jerarquía, nodos, módulos, *hubs* y eficiencia es necesario profundizar en las aproximaciones neurocientíficas teóricas y experimentales de las **redes cerebrales** (Networks of the Brain) y del **connectome** estructural y funcional del cerebro (The functional and structural connectome of the brain), como se verá a continuación [Sporns, 2011; Hagmann et al., 2010; Van den Heuvel y Hulshoff, 2010a].

La **neuroanatomía** es indispensable y esencial para el entendimiento de la complejidad cerebral y sus redes, busca la identificación de las unidades anatómicas (neuronas, grupos neuronales o regiones cerebrales) y el mapeamiento de sus interconexiones para revelar la configuración y el funcionamiento cerebral. Para el entendimiento de esta complejidad y la integración del *continuum* neuroanatómico (estructural) y neurofisiológico (funcional) de las tres escalas de magnitudes es necesaria una ardua labor futura por parte de las neurociencias y de la neuroanatomía, que descubra cada vez herramientas más sofisticadas y precisas; que permitan encontrar una conjunción, una cohesión de la enorme cantidad de datos citoarquitectónicos, mieloarquitectónicos, hodológicos o conexionales, histoquímicos, neuroquímicos, de neuroimágenes, quimioarquitectónicos, receptoarquitectónicos, de neurotransmisores, de biomarcadores neuropatológicos, neuroelectrofisiológicos, mielogenéticos y funcionales disponibles, que permitan construir redes cerebrales y un *connectome* –estructural y funcional– comprensivos.

---

<sup>37</sup> Otras columnas propuestas son: (1) hipercolumnas, (2) columnas de neuronas piramidales, (3) minicolumnas (30  $\mu\text{m}$  y 110 neuronas, 50 piramidales, excepto en la corteza visual estriada, donde se observa 2,5 más neuronas), propuestas por Mountcastle (1979), esto surgió de la «hipótesis de la unidad radial» en el desarrollo de la neocorteza, con bloques de construcción fundamentales con cada unidad proliferativa, llamadas columnas «ontogenéticas» o «embrionarias» por Rakic (1988), controversial por la migración tangencial de los neuroblastos y, (4) minicolumnas de neuronas eferentes, que se proyectan hacia sitios diana específicos.

Una de las herramientas que puede ayudar a entender la complejidad cerebral, su organización jerárquica y eficiencia, las funciones cerebrales y las enfermedades neuropsiquiátricas es la **teoría de grafos** (teoría de las gráficas), esta utiliza los métodos y las herramientas de la ciencia de redes [Sporns, 2011]. La neuroanatomía –y los (as) neuroanatomistas– necesita entender y asimilar algunos fundamentos y conceptos experimentales y teóricos de la teoría de grafos y de las redes cerebrales que le permitan participar y seguir cumpliendo su papel fundamental en la investigación neurocientífica y neuroinformática futura; para construir una neuroanatomía computacional y de redes (Computational neuroanatomy).

La aproximación de la ciencia de redes puede ser aplicada a redes estructurales y funcionales y su interrelación (*connectome*), provee **información cuantitativa** sobre la diferente contribución de los elementos individuales de la red a la configuración global; permite la adquisición, análisis y representación de un gran conjunto y complejidad de datos, para convertirlos en datos neurocomputacionales cuantitativos.

Un grafo (dibujo, imagen) es una representación matemática de una red del mundo real o, más generalmente de algún sistema compuesto de elementos interconectados.

La teoría de grafos (teoría de las gráficas) es un campo de las matemáticas y las ciencias de la computación, que estudia las propiedades de las redes o grafos y, que incluye la descripción estadística de los sistemas. La teoría de grafos entendida como ciencia de redes pretende caracterizar la estructura y las dinámicas de redes complejas y, consecuentemente hace predicciones de su funcionamiento global, al permitir cuantificar y abstraer relaciones complejas. Es una disciplina que unifica diversas áreas como álgebra, probabilidad, geometría de polígonos, combinatoria, aritmética y topología.

En un método de grafos, se calcula el nivel de conectividad estructural y funcional y, la eficacia entre cada posible par de nodos de la red; es decir, entre todos los pares de regiones o de vóxeles posibles, con lo que se obtiene una matriz de conectividad. Esto da lugar a un modelo del cerebro como una red estructural y funcional, con conexiones entre las regiones que están funcionalmente relacionadas.

## **Grafos y Redes: Definiciones**

Términos, medidas y conceptos que son utilizados en la aproximación de las redes del cerebro y de particular importancia en neurociencias:

**Nodo** (Node): elemento de la red cerebral que puede representar una neurona, (básicamente su cuerpo), una población de neuronas, una región cerebral, un vóxel cerebral o un electrodo de registro. Los nodos representan los elementos fundamentales del sistema, también pueden llamarse vértices o puntos. En la forma más simple existe nodo de origen, fuente o de partida (source node) y nodo blanco o diana (target node).

**Conexión** (Edge): representan vías o sinapsis, son las conexiones entre los nodos.

También pueden llamarse enlaces, vínculos, aristas, líneas, lados o arcos.

Las conexiones pueden ser orientadas (dirigidas o directas), no orientadas (sin dirección, no dirigidas), binarias y ponderadas (etiquetadas).

En un grafo simple, un par de nodos están conectados por una sola conexión no orientada o por dos conexiones orientadas (en direcciones opuestas). Las conexiones pueden tener pesos negativos, que contienen bucles de control inhibitorio.

**Grafos, gráficos** (Graphs): son descripciones de las relaciones entre los elementos de un sistema. Es un conjunto de nodos y conexiones que forman una red. Es útil clasificar los grafos basados en los tipos de conexiones que contienen. Los grafos pueden ser de 4 tipos: orientados (dirigidos o directos), no orientados (sin dirección, no dirigidos), binarios y ponderados.

**Grafo orientado** (Directed graph): un grafo que contiene conexiones orientadas, también puede llamarse dígrafo (digraph). Las conexiones orientadas conectan un nodo fuente a un nodo blanco (diana) y la dirección de la conexión define la dirección del flujo de información. En el cerebro, las conexiones sinápticas químicas forman conexiones orientadas entre las neuronas.

**Grafo no orientado** (Undirected graph): un grafo que contiene conexiones no orientadas. En conectividad estructural, las conexiones no orientadas indican acoplamiento anatómico recíproco; en conectividad funcional, las conexiones no orientadas indican relaciones estadísticas simétricas. Las técnicas actuales de imágenes por difusión generan redes estructurales que contienen conexiones no orientadas.

**Grafo binario** (Binary graph): las conexiones entre dos nodos están presentes o ausentes (uno o cero).

**Grafo ponderado** (Weighted graph): la conexión tiene asignada un peso (valor, fuerza, carga) (connection weights, edge weights). El peso es una función de la conexión y es diverso; puede ser distancia, velocidad, tiempo, etc. También el nodo puede ser ponderado o etiquetado. Las conexiones entre dos nodos pueden ser valores fraccionales.

**Matriz de adyacencia** (Adjacency matrix): también pueden llamarse matriz de conexión, es la representación en formato matriz de un grafo o red, define la topología del grafo al representar los nodos como filas y columnas y las conexiones como entradas binarias o ponderadas. La matriz de adyacencia registra la presencia o ausencia de conexiones. Junto con la matriz de distancia describe el patrón de comunicación de la red.

**Vecinos** (Neighbors): nodos conectados.

**Grado** (Degree): determina el número de conexiones de un nodo (salientes-eferentes y entrantes-aferentes) (outdegree and indegree). En la red total, todos los grados de nodo se resumen en una distribución de grado (degree distribution).

**Distribución de grado** (degree distribution): determina la suma de todos los grados de nodo de la red. Muestra si la red contiene nodos con grados iguales o diferentes, da mucha información sobre la arquitectura de red del grafo.



**Fuerza** (strength): determina la suma de los pesos de la conexión de un nodo (eferentes y aferentes), también pueden llamarse intensidad. Es usado principalmente en grafos ponderados, es analizado de forma similar al grado de nodo.

La fuerza efectiva de las interacciones funcionales disminuye cuando los nodos se encuentran topológicamente más remotos.

**Balance** (balance): indica la forma en que el nodo es incorporado en la red, determinado por las eferencias y aferencias del nodo. El balance del nodo especifica si el nodo principalmente envía o recibe información, un nodo con alto grado de salida (high outdegree) tiene muchos blancos potencialmente funcionales, mientras un nodo con alto grado de entrada (high indegree) es influenciado por muchos otros nodos.

**Vía** (path): secuencia de conexiones únicas que unen un par de nodos. Los nodos pueden estar unidos directamente por conexiones simples o indirectamente por secuencia de nodos y conexiones intermedios. También puede llamarse trayectoria.

En muchos casos, un par de nodos pueden estar conectados por numerosas vías alternativas, así, las secuencias de conexiones no únicas son llamadas **Caminos** (walks). Las vías con diversas longitudes registran posibles formas por las cuales las señales pueden viajar indirectamente entre dos nodos, las vías más cortas son más eficaces, tienen mayor efecto que las vías más largas.

**Longitud de la vía** (Path length): vía finita entre dos nodos, en grafos binarios la longitud de la vía es igual al número de conexiones, en grafos ponderados es igual a la suma de las longitudes de las conexiones, la cual puede ser obtenida al transformar los pesos de la conexión. Las longitudes más cortas indican conexiones más fuertes.

**Distancia** (Distance): indica la longitud de la vía más corta entre un par de nodos.

**Diámetro** (Diameter): indica la distancia máxima entre un par de nodos.

**Matriz de distancia** (distance matrix): es la representación en formato matriz de las distancias apareadas entre nodos de un grafo o red. Junto con la matriz de adyacencia describe el patrón de comunicación de la red.

**Bucle** (Loop): también se puede llama ciclo, circuito o lazo. Es una vía que conecta un nodo a sí mismo, que retorna a su origen.

**Grafo simple**: o simplemente grafo, es aquel que tiene una sola conexión uniendo dos nodos. Es la definición estándar de un grafo.

**Multígrafo**: son grafos que tienen más de una conexión entre dos nodos, las conexiones se nombran como múltiples o paralelas.

**Grafo aleatorio**: grafo cuyas conexiones están asociadas a una probabilidad.

**Hipergrafo**: grafos en los cuales las conexiones tienen más de dos extremos, es decir, las conexiones son incidentes a 3 o más nodos (divergencia).

**Subgrafo**: también puede llamarse motivo (ver más adelante).

### **Segregación local: Agrupamiento y Modularidad** (Local Segregation: Clustering and Modularity)

Las medidas locales y globales de centralidad permiten determinar la influencia de nodos o conexiones en una red y así cuantificar las contribuciones de cada elemento individual a la integridad estructural, a los papeles funcionales y al flujo de información de la red.

**Conectividad local** (local connectivity): determina la extensión a la cual la red está organizada en vecindarios densamente acoplados.

**Módulos** (modules): También pueden llamarse grupos, vecindarios o comunidades (clusters, neighborhood, communities), determina nodos fuertemente relacionados o acoplados, que comparten información y forman sistemas cerebrales funcionalmente

coherentes y especializados. Describe el grado en el que los grupos de nodos del grafo están conectados con los componentes de su propio grupo.

**Coefficiente de agrupamiento** (clustering coefficient): aporta información acerca del nivel de adyacencia local dentro de un grafo, con lo que expresa el grado de conexión local existente entre nodos vecinos. Vecinos densamente interconectados forman un módulo o grupo alrededor de un nodo.

El coeficiente de agrupamiento se expresa mediante el cociente del número de conexiones entre los nodos adyacentes directos del nodo y el número máximo de posibles conexiones entre los nodos adyacentes a dicho nodo.

**Motivos** (motifs): también pueden llamarse subgrafos (subgraphs), son circuitos elementales que forman estructuras básicas dentro de un módulo, donde las redes o grafos más grandes pueden ser descompuestas en bloques más pequeños o redes dentro de redes, esto ayuda en el análisis de patrones de conexión en módulos locales, que pueden llevar a cabo tareas de procesamiento diferentes.

**Modularidad** (modularity): determina el balance de la densidad de conexiones dentro de un módulo, que debe ser alto y entre módulos, que debe ser bajo. Determina una jerarquía (hierarchy).

### **Integración global: longitud de vía y eficiencia** **(Global Integration: Path Length and Efficiency)**

La eficiencia y la longitud de la vía son medidas globales de integración de la red.

La longitud de la vía aporta información importante sobre el nivel de eficiencia de comunicación global de una red. Una longitud de vía baja o una eficiencia alta indican que pares de nodos, en promedio, tienen distancias de comunicación cortas y pueden ser alcanzados en pocos pasos, permitiendo una transmisión de la información más eficaz.

**Eficiencia** (efficiency): expresa la capacidad de las redes para facilitar el intercambio de información.

Está determinada por muchas variables, dentro de las que se destacan: longitud de la vía, flujo de información, potencial de acción, sincronía nerviosa (cooperatividad, asociatividad), cuantos (carga) de neurotransmisor liberado, densidad de receptores, tiempo de acción del neurotransmisor, eficacia sináptica, tiempo de acción electro-química, grado, fuerza y coeficiente de agrupamiento.

La eficiencia es computada como el promedio de la inversa de la matriz de distancia; pero esta aproximación sólo toma una variable en cuenta, de todas las nombradas y posibles. Las longitudes de vía corta facilitan la eficiencia. Se puede determinar tanto la eficiencia global, como la local.

La eficiencia establece un marco de análisis cuantitativo para examinar las funciones nerviosas y dentro de estas, el estado mental y las funciones cognitivas superiores de los *Homo Sapiens*.

**Comunicabilidad** (communicability): toma en cuenta todas las vías alternativas o caminos (walks) entre nodos, por lo tanto determina el flujo de información global entre ellos.

La segregación y la integración tienen funciones opuestas en la forma en la que las redes están construidas y funcionan; sin embargo, la relación entre la conectividad local y global es esencial para la organización estructural y funcional y para la eficiencia de las redes cerebrales. Modularidad y agrupamiento óptimos son inconsistentes con alta integración, ya que módulos altamente segregados no participan en vías interconectadas. Por otro lado, integración y eficiencia óptimas son solamente logradas en redes completamente conectadas que no tienen ninguna diferenciación en su procesamiento local.

Es necesario un nivel elevado de eficiencia local y global, con una organización eficiente de este tipo de la red cerebral funcional y estructural, que combina un nivel elevado de segregación con un nivel alto de integración de la información global.

### **Influencia y Centralidad** **(Influence and Centrality)**

Es indispensable determinar las contribuciones heterogéneas de nodos y conexiones individuales para entender el funcionamiento de las redes cerebrales, ya que estos tienen un impacto diferente en el funcionamiento total de la red. La centralidad y la influencia determinan una jerarquía (hierarchy) en las redes cerebrales.

**Centro** (hub): también puede llamarse nodo centro, nodo central, eje. Son nodos altamente conectados, que facilitan los procesos de integración global y tienen un papel crítico en el funcionamiento de la red.

El nodo centro puede ser identificado sobre la base de muchos criterios diferentes, como son el grado, la conectividad modular, la longitud de las vías o la centralidad. De estas medidas, el indicador más simple de la importancia de un nodo es su grado.

Al tener en cuenta el concepto de módulo es necesario definir la conectividad intermodular e intramodular. La conectividad intermodular está determinada por nodos centro con un grado alto de conexiones entre módulos, estos nodos centro se llaman **nodos centro conectores** (connector hubs) y facilitan la integración y la comunicación intermodular. La conectividad intermodular se evalúa con el coeficiente de participación (participation coefficient) que está determinado por el grado entre módulos. La conectividad intramodular está determinada por nodos centro con un grado alto de conexiones dentro de un módulo específico, pero con coeficiente de participación bajo, estos nodos centro se llaman **nodos centro provinciales** (provincial hubs).

**Centralidad** (centrality): es definida por el concepto que una función, una vía, un nodo o una conexión tienen el control mayor sobre el flujo de información dentro de la red y que este control resulta de su participación en muchas de las vías más cortas de la red. Determina un papel clave en la eficiencia de comunicación global de la red. El daño o la pérdida de nodos o conexiones con una centralidad estructural alta tienden a tener un impacto mayor en el funcionamiento de la red restante.

**Centralidad de intermediación** (betweenness centrality): está definida por la fracción de todas las vías más cortas de la red que pasan a través de un nodo. Puede ser

computada tanto para nodos individuales como para conexiones individuales, después de la conversión apropiada del peso de la conexión a su distancia.

**Grado de Cercanía:** suma de las distancias al resto de nodos, es una medida inversa de la centralidad.

**Intermediación:** indica con qué frecuencia un nodo aparece en la vía más corta que conecta otros dos nodos.

Las medidas de centralidad de intermediación, solo toman en cuenta las vías más cortas entre nodos, pero el flujo de información en las redes cerebrales también se da a través de vías largas que contribuyen a los patrones de comunicación global. Además, la centralidad de intermediación asume que el flujo de información a lo largo de la vía más corta entre dos nodos es indivisible y no está afectado por patrones de divergencia y convergencia a lo largo de la vía, lo que no es cierto en el funcionamiento nervioso y en las redes cerebrales.

**Centralidad de vector propio** (eigenvector centrality): autovector. Está determinada por interacciones y conexiones de diferentes longitudes (cortas y largas) y sus dispersiones, teniendo en cuenta todas las vías alternativas (camino) y no solamente las vías más cortas. Esta medida determina los patrones de influencia indirecta por la cual nodos que están adyacentes a nodos de centralidad alta llegan a ser ellos mismos nodos de alta centralidad, el nodo que tiene la puntuación más alta es el que está conectado a muchos nodos que están bien conectados, identifica el centro de grandes grupos cohesivos. La centralidad de vector propio no ha sido aún ampliamente aplicada a datos biológicos o redes cerebrales.

**Jerarquía** (hierarchy): formación y organización creciente con interacciones que contribuyen al resultado final.

**Andamio** (Scaffold): estructura, matriz. Determina la secuencia y los procesos jerárquicos por los cuales una estructura fue construida o desarrollada, tiene un papel

extremadamente importante para determinar la función total del sistema. Se asocia al concepto de impronta.

## **Arquitecturas de redes (topología)** **(Network Architectures)**

**Redes de «mundo pequeño»** (small-world networks): tienen un coeficiente de agrupamiento alto y una longitud de vía corta, que combina un nivel elevado de agrupamiento local con una distancia media a recorrer que, sin embargo, es corta, en el conjunto de la red. Las redes de «mundo pequeño» tienen una topología especial, puesto que se ha demostrado que son muy robustas y combinan un nivel elevado de eficiencia local y global. En la naturaleza hay muchas redes que se han considerado de «mundo pequeño», como las de internet, las redes de proteínas, las redes sociales; y estudios recientes han indicado también una organización eficiente de este tipo de la red cerebral funcional y estructural, que combina un nivel elevado de segregación con un nivel alto de integración de la información global<sup>38</sup>.

**Índice de «mundo pequeño»** (small-world index): indica la relación entre el coeficiente de agrupamiento y la longitud de la vía, después que los dos han sido normalizados a valores correspondientes de redes aleatorias.

Es importante señalar que la topología de «mundo pequeño» solamente provee información limitada sobre la arquitectura de la red. Existen topologías de mayor jerarquía,

---

<sup>38</sup> Las redes o grafos aleatorios y regulares son modelos teóricos e ideales que permiten descripciones y análisis formales, son redes muy homogéneas, donde todos los nodos tienen aproximadamente los mismos grados y el mismo nivel de influencia; sin embargo las redes del mundo real, incluyendo las redes cerebrales, no son bien descritas por ellas, debido a su heterogeneidad.

Red aleatoria (random network): grafos aleatorios o de Erdos-Renyi. Tiene un nivel o coeficiente de agrupamiento bajo y una longitud de vía corta, lo que determina su carácter más global; características que la diferencian de una red regular, que tiene un carácter más local. En las redes aleatorias todos los nodos tienen aproximadamente el mismo número de conexiones, con grados de conexión bastante uniformes.

Red regular (regular lattice network): Tiene un coeficiente de agrupamiento alto y una longitud de vía alta, lo que determina su carácter más local; requiere un gran número de pasos para ir de un nodo específico a un nodo situado en el otro extremo del grafo.

como las redes de «mundo pequeño» modulares o de escala libre, que son de mayor significancia para entender el funcionamiento del cerebro.

**Redes de escala libre** (scale-free networks): tienen una distribución de grado extremadamente amplia y heterogénea y por lo tanto con nodos que tienen un grado más alto de lo que se espera para redes de mundo pequeño, aleatorias o regulares. Tiene un carácter más global y complejo.

Las redes de escala libre se caracterizan por presentar una probabilidad de distribución de grado que sigue una función de la ley de potencia (power-law function), lo cual indica que, en promedio, un nodo sólo tiene unas pocas conexiones, pero con la excepción de un pequeño número de nodos fuertemente conectados. Estos nodos se denominan nodos centro (hubs) y desempeñan un papel central en el nivel de eficiencia de la red, puesto que son los responsables de mantener en un valor mínimo la distancia global recorrida en la red. Dado que estos nodos centro (hubs) desempeñan un papel clave en la organización de la red, las redes de escala libre tienden a ser vulnerables al ataque especializado dirigido contra ellos.

**Redes modulares** (modular networks): describe la posible formación de comunidades en la red, que indica en qué grado grupos potentes de nodos pueden formar subredes relativamente aisladas dentro de la red total. Consisten en un subgrupo de nodos que están conectados principalmente con los nodos adyacentes directos de su comunidad y se extienden en menor medida a otros nodos de la red.

**Redes jerárquicas** (hierarchical networks): el modelo jerárquico (hierarchical model) es fundamental para entender el funcionamiento del cerebro.

Estas redes pueden combinar grados de distribución de escala libre y alto agrupamiento. Conjugan diferentes características como aleatoriedad, heterogeneidad (de grados de nodo) y modularidad.



### III. FUNCIONES, MODULOS Y VÍAS PREFRONTALES

Como se ha señalado en capítulos anteriores, el Lóbulo Prefrontal (L.Pre-F) es el ejecutivo central porque a través de sus proyecciones eferentes de orden superior (sistemas de ensayo o corrientes de procesamiento) controla el resto de la corteza cerebral y el encéfalo. Es el sustrato neuroanatómico (biológico) que soporta el mayor nivel jerárquico de las funciones prefrontales (EM-FCS). Dichas funciones sitúan a los *Homo Sapiens* en la escala filogenética como *animales racionales*, como *Homo Sapiens Prefrontalizados*.

El L.Pre-F es excitatorio y se divide en tres superficies, que es indispensable reconocer para su adecuada comprensión: **superficie lateral, superficie medial y superficie orbitofrontal**. Superficies que son neuroanatómica, neurofisiológica y evolutivamente diferentes, pero que están fuertemente conectadas a través de fibras prefrontoprefrontales comisurales –callosas– y de asociación; por lo tanto hay dos L.Pre-Fs, izquierdo y derecho, con especialización complementaria, pero constituyen una entidad neurofuncional única, con una alta transferencia intralobular (intercortical), intrahemisférica (interlobular) e interhemisférica de información, que es energía electro-química excitatoria o inhibitoria a través del tiempo. Esta es la única posibilidad (neuro)biológica, química y física que soporta el funcionamiento del sistema nervioso y sus células fundamentales, las neuronas, con sus potenciales de acción, sinapsis, neurotransmisores y receptores. El estado mental y las funciones cognitivas superiores de los *Homo Sapiens* son energía electro-química, con patrones, conexiones y secuencias de sucesos espacio-temporales que se transmiten por redes neuronales cerebrales para formar un *connectome* estructural y funcional.

El L.Pre-F como *scaffold* cognitivo jerárquico, es un *continuum* a través de magnitudes y de tiempo ontogenético; las magnitudes se organizan en tres escalas: la microescala de las neuronas y las sinapsis, la mesoescala de grupos neuronales y sus proyecciones y la macroescala de regiones cerebrales y vías nerviosas; magnitudes que explican las funciones prefrontales –estado mental y funciones cognitivas superiores– y dan la posibilidad de entender y resolver los síndromes de desfrontalización, las enfermedades neuro-psiquiátricas y los trastornos del cerebro en general.

El L.Pre-F como *scaffold* jerárquico también presentó una evolución progresiva, que explica igualmente el nivel jerárquico de sus funciones; siendo la superficie lateral la de más reciente evolución filogenética y, por lo tanto, la que soporta el mayor nivel jerárquico de las funciones prefrontales con respecto a las superficies. Igualmente, mayor jerarquía funcional y más reciente evolución filogenética de la corteza frontopolar (CFP) con respecto a las áreas funcionales y del área BA 10 con respecto a las otras áreas de Brodmann.

Para un entendimiento apropiado de la mayor **jerarquía cognitiva y mental** del L.Pre-F y sus funciones, se propone en este capítulo un enfoque a partir de los **centros nerviosos putativos** (superficies, áreas, nodos, módulos y *hubs*) que las soportan y una descripción neuroanatómica detallada de sus redes y proyecciones o **referencias** de orden superior (vías, fibras o axones) y no de sus aferencias, pues aunque en la evolución sus aferencias determinaron su mayor nivel jerárquico, es indispensable partir en el estado evolutivo actual de los *Homo Sapiens* de mayor a menor nivel jerárquico. Este es un enfoque diferente al característicamente usado en los libros de neuroanatomía o en los artículos sobre el L.Pre-F, donde se describen primero y casi exclusivamente las aferencias, pero descuidan o resaltan menos las referencias y por lo tanto se pierde el hecho, la certeza, del mayor nivel jerárquico del L.Pre-F. Por supuesto, este es un conocimiento en construcción, que se tendrá que ir actualizando permanentemente y que avanzará sustancialmente con el proyecto y la ejecución del *connectome* humano (Human Connectome Project y The Brain Activity Map Project).

## **FUNCIONES GENERALES DEL LÓBULO PREFRONTAL**

Mayor nivel jerárquico de las funciones cognitivas superiores y de más reciente evolución filogenética con respecto a la neocorteza y a la corteza cerebral y al encéfalo en general.

Soporta el mayor nivel jerárquico del Estado Mental (EM) y de las Funciones Cognitivas Superiores (FCS)<sup>39</sup> [Kaplan, 2009; Adams 2009], como pensamiento, metacognición,

---

<sup>39</sup> **ESTADO MENTAL** (EVALUACIÓN):

Pensamiento  
Personalidad  
Razón  
Voluntad

mentalización, introspección, cognición social, personalidad, funciones ejecutivas (planificación, control conductual, flexibilidad mental y cognitiva, solución de problemas, memoria de trabajo y fluidez), razón, voluntad, afecto, conducta, motivación e iniciativa, consciencia, apariencia y actitud, percepción, orientación, atención y concentración, memoria (explícita o declarativa, semántica y episódica, de evocación y de trabajo o funcional) e inteligencias, lógica y abstracción, juicio y raciocinio, introspección y prospección, intencionalidad y subjetividad, conducta social, lenguaje, cálculo y aritmética, aprendizaje, creatividad (heurística) y conocimiento. En este último se destacan la neurofilosofía, como un área particular del conocimiento y la terapia cognitiva, como capacidad o posibilidad de cambio de pensamiento y comportamental y, como tratamiento psiquiátrico para trastornos indicados y en combinación con el tratamiento farmacológico adecuado; ambas funciones inherentes al lóbulo prefrontal, tal como se ha señalado previamente.

#### **Otras funciones del L.Pre-F:**

- Control y coordinación más compleja de los procesos cognitivos y conductuales.
- Sistema de planeación, regulación y control de los procesos psicológicos.

---

Afecto  
Conducta  
Conciencia  
Apariencia y Actitud  
Percepción  
Cognición  
Orientación  
Atención y Concentración  
Memoria e Inteligencia  
Lógica y Abstracción  
Juicio y Raciocinio  
Introspección y Prospección

#### **EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA:**

Funciones Ejecutivas  
Atención y Concentración  
Orientación  
Memoria e Inteligencia  
Lenguaje  
Habilidades Visoespaciales  
Lectura y Escritura  
Cálculo y Aritmética

- Organización de las conductas basadas en motivaciones e intereses, que sirve para la obtención de metas que sólo se pueden conseguir por medio de procedimientos o reglas.
- Formación de intenciones.
- Regulación de las emociones y la conducta social.
- Integración de las experiencias emocionales y cognitivas.
- Generación de hipótesis.
- Conceptualización del tiempo.
- Control de los impulsos provenientes del sistema límbico.
- Pensamiento crítico.
- Autoevaluación.

**Funciones ejecutivas (FE)**, participan en el control, la regulación y la planeación eficiente de la conducta humana, se necesitan cuando se tienen que formular nuevos planes de acción, al igual que cuando se necesita seleccionar y programar secuencias apropiadas de respuesta. También, permiten que los *Homo Sapiens* se involucren exitosamente en conductas independientes, productivas y útiles para sí mismos.

No existe una función ejecutiva unitaria, se ha identificado y estudiado un número importante de ellas y existen diferentes procesos que convergen en un concepto general de las funciones ejecutivas. Entre todas las descritas destacan: la planeación, el control conductual, la flexibilidad mental y cognitiva, la memoria de trabajo, la fluidez, la solución de problemas, la formación de conceptos y el desarrollo e implementación de estrategias [Flores y Ostrosky-Solís, 2008].

**Flexibilidad mental y cognitiva** es la capacidad para cambiar un esquema de acción, estrategia o pensamiento debido a que la evaluación de sus resultados indica que no son eficientes, o por los cambios en las condiciones del medio y/o de las condiciones en que se realiza una tarea específica. La excesiva fijación de un criterio, una hipótesis, una estrategia de acción o del pensamiento (rigidez mental y cognitiva), al igual que una lógica inflexible afectan de forma importante la posibilidad de cambio, la solución de problemas y

la capacidad de adaptación. La capacidad para formar nuevas hipótesis respecto a reglas que cambian constantemente también es una característica de esta función.

**Conducta social** es la capacidad de aprender y desarrollar diversos sistemas de reglas cognitivas y sociales, que permiten interactuar propositivamente con el medio y el contexto.

**Memoria de trabajo**, proceso de activación de memorias ya registradas que se actualizan con los contenidos presentes de la cognición. Es una tarea de selección activa aplicada sobre nuestro conocimiento almacenado.

## **ESPECIALIZACIÓN COMPLEMENTARIA**

La mayoría de las diferencias hemisféricas se relacionan principalmente con la superficie lateral, específicamente con la corteza prefrontal lateral dorsal (CPFLD), pero algunas de ellas dependen de otras regiones prefrontales.

### **Lóbulo Prefrontal izquierdo**

Está más relacionado con las funciones ejecutivas, los procesos de planeación secuencial, flexibilidad mental, fluidez verbal, memoria de trabajo (información verbal), estrategias de memoria (material verbal), codificación de memoria semántica y secuencias inversas; así como con el establecimiento y consolidación de rutinas o esquemas de acción que son utilizados con frecuencia. Igualmente, con la toma de decisiones que tienen una lógica, condiciones determinadas y un espacio de decisión conocido.

Otras funciones del lóbulo prefrontal izquierdo son los procesos seriados-analíticos, el lenguaje, las habilidades matemáticas y el pensamiento analítico.

### **Lóbulo Prefrontal derecho**

Está más relacionado con la cognición y la conducta social, en particular la corteza frontopolar (CFP); también con la construcción y el diseño de objetos y figuras, la memoria de trabajo para material visual, la apreciación del humor, la memoria episódica, la detección y el procesamiento de información y situaciones nuevas. Igualmente, con la toma de decisiones subjetivas y adaptativas que no son lógicas, que son relativas al

momento y al espacio y, donde las condiciones no son claras ni el espacio en donde se desarrollan son completamente conocidos.

Otras funciones del lóbulo prefrontal derecho son las relaciones espaciotemporales y visoespaciales. Identificación de objetos y reconocimiento de caras. Expresión de emociones. Prosodia. Funciones musicales, artísticas y creativas.

## **FUNCIONES DE LAS SUPERFICIES**

### **SUPERFICIE LATERAL**

Mayor nivel jerárquico de las funciones prefrontales y de más reciente evolución filogenética con respecto a las superficies del L.Pre-F.

- Se relaciona principalmente con el control de procesos cognitivos complejos, como el pensamiento, las funciones ejecutivas, la atención y el lenguaje, entre otros.
- Integración del análisis sensitivo-motor de mayor jerarquía.
- Integración temporal

### **Áreas funcionales:**

- Corteza frontopolar (CFP)

Mayor nivel jerárquico de las funciones prefrontales y de más reciente evolución filogenética con respecto a las áreas funcionales del L.Pre-F, F.Pre-Fs exclusivas de la especie *Homo Sapiens*:

- Metacognición
- Mentalización
- Introspección
- Cognición social
- Conducta social
- Integración de las experiencias emocionales y cognitivas

- Corteza prefrontal lateral dorsal (CPFLD)

Funciones ejecutivas, procesos de planeación, memoria de trabajo, fluidez (verbal y de diseño), solución de problemas complejos, flexibilidad mental y cognitiva, generación de hipótesis, estrategias de trabajo, seriación y secuenciación, control conductual.

- Corteza prefrontal lateral ventral (CPFLV)
- Corteza orbitofrontal (COF)
- Área del lenguaje de Broca. (BA 44 y 45 izquierdas)
- Áreas prefrontales del lenguaje<sup>40</sup>
- Campo ocular (oculógiro) frontal (FF). Subcampo de BA 8
- Campo ocular suplementario (SF). Subcampo de BA 6
- Campo oculógiro prefrontal. Forma parte de BA 46

## **SUPERFICIE MEDIAL**

- Conducta social
- Control conductual y afectivo
- Participa activamente en los procesos de inhibición, en la detección y solución de conflictos, así como también en la regulación y esfuerzo atencional. Además, participa en la regulación de la agresión y de los estados motivacionales.
- El control inhibitorio ejercido en particular por esta superficie, permite retrasar las tendencias a generar respuestas impulsivas, originadas en otras estructuras cerebrales; siendo esta función reguladora primordial para la conducta y la atención.
- Control conductual (es una función ejecutiva).

## **Áreas funcionales:**

- Corteza frontopolar (CFP)

Mentalización

Cognición social

Conducta social

---

<sup>40</sup> Algunos aspectos de nivel superior de la formación del lenguaje requieren que estén intactas algunas regiones de la corteza prefrontal, no se han establecido aún las conexiones precisas de estas redes neuronales, pero señalan que estas redes involucradas en la comprensión y la producción del lenguaje son mucho más extensas de lo que originariamente se consideraban, comprende:

Región prefrontal lateral dorsal que comprende partes de las BA 9 y 46

BA 47. Pequeña región en el giro frontal inferior izquierdo

Corteza cingular anterior

- Corteza prefrontal medial (CPFM)

Procesos cognitivos

- Corteza orbitofrontal (COF)

- Área motora cingular rostral y caudal (AMCr – AMCc)

Su papel funcional no se conoce bien. AMCr se activa con tareas complejas y AMCc con tareas más simples. Tiene el potencial de influir en la generación y el control de movimientos, de forma independiente de la corteza motora primaria.

Forma un punto de entrada cortical estratégico para la influencia límbica sobre el sistema motor voluntario. Pueden desempeñar un papel importante en el adelanto de información emocional, motivacional y mnésica generada en el dominio del lóbulo límbico directamente hacia las áreas motoras neocorticales y, por consiguiente, hacia el sistema motor voluntario.

- Corteza infralímbica BA 25

- Corteza prelímbica BA 32

Está estrechamente relacionada con el control autonómico, las respuestas viscerales, las reacciones motoras y los cambios de conductancia de la piel, ante estímulos afectivos.

- Corteza cingular anterior BA 24

Puede ser activada por estímulos relacionados con emociones, como felicidad, tristeza, enojo y miedo.

Participa en la modulación de las respuestas autonómicas y emocionales, pero tiene también un papel muy importante en tareas de supervisión atencional, responde principalmente a tareas nuevas.

## **SUPERFICIE ORBITOFRONTAL**

Conducta social

Control conductual y afectivo



Se encuentra estrechamente relacionada con el sistema límbico y su función principal es el procesamiento y la regulación de emociones y estados afectivos; así como con la regulación y el control de la conducta. Además, está involucrada en la detección de cambios en las condiciones ambientales, tanto negativos como positivos (de riesgo o de beneficio), lo que permite realizar ajustes a los patrones de comportamiento en relación a cambios que ocurren de forma rápida y/o repentina en el ambiente o la situación en que los *Homo Sapiens* se desenvuelven. Participa de forma muy importante en la toma de decisiones basadas en la estimación del riesgo-beneficio de las mismas.

Participa en la toma de decisiones ante situaciones inciertas, poco especificadas o impredecibles. Se plantea que su papel es la marcación de la relevancia (emocional) de un esquema particular de acción entre muchas opciones más que se encuentran disponibles para la situación dada.

#### **Áreas funcionales:**

- Corteza frontopolar (CFP)

Conducta social

- Lateral

BA 47/12 se ha relacionado con el procesamiento de los matices positivo-negativo de las emociones.

- Medial

BA 13, se ha relacionado con la detección de situaciones y condiciones de riesgo.

#### **FUNCIONES POR ÁREAS**

- Área BA 10

Mayor nivel jerárquico de las funciones prefrontales y de más reciente evolución filogenética con respecto a las otras áreas de Brodmann del L.Pre-F, F.Pre-Fs exclusivas de la especie *Homo Sapiens*:

Metacognición

Mentalización  
 Introspección  
 Cognición social

## **SUPERFICIE LATERAL**

### **VÍAS EFERENTES**

<b><u>ORIGEN</u></b>	<b><u>TERMINACIÓN</u></b>	<b><u>SISTEMA</u></b>	<b><u>FUNCIÓN</u></b>
Superficie lateral (rcp <sup>41</sup> )	Superficie lateral Superficie medial Superficie orbitofrontal	Fibras comisurales prefrontales: (prefrontoprefrontales)  <ul style="list-style-type: none"> <li>• homotópicas</li> <li>• heterotópicas</li> <li>• heterotópicas</li> </ul>	
Superficie lateral (rcp)  A.Pre-F. 9, 10, 46 (rcp)	Superficie lateral Superficie medial A.Pre-F. 24 y 32 Superficie orbitofrontal	Fibras de asociación prefrontales: (prefrontoprefrontales)  <ul style="list-style-type: none"> <li>• intrasuperficie</li> <li>• intersuperficie</li> <li>• intersuperficie</li> </ul>	Cierran el circuito Pre-F.de la memoria <sup>42</sup> .
Superficie lateral (rcp <sup>43</sup> )	Áreas de asociación:	Fibras de asociación	Integración del análisis

<sup>41</sup> (rcp): Conexiones recíprocas; o sea, tanto eferentes, como aferentes  
 (Pp): Principalmente

<sup>42</sup> Ver Sistema de la memoria más abajo.

<sup>43</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F, a través de fibras de asociación corticoprefrontales (extraprefrontales de asociación). De estas fibras corticoprefrontales que recibe el L.Pre-F, la gran mayoría (75% o más) son recíprocas a través del sistema de fibras prefrontocorticales (extraprefrontales), por medio de sistemas descendentes de mayor a menor jerarquía.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multimodales –parietotemporooccipital<sup>44</sup> y temporal medial–</li> <li>• sensitiva unimodales</li> </ul>	extraprefrontales (prefrontocorticales)	sensitivo-motor de mayor jerarquía. Atención <sup>45</sup> Memoria de trabajo Integración temporal
A.Pre-F. 10 y 46 A.Pre-F. 46, 9 y 10 A.Pre-F. 46. BA 8 y 6	Corteza (área) de asociación multimodal temporal superior (STP) <sup>46</sup> (rcp) <sup>47</sup> TPO1 TPO2-3 TPO4	Fibras de asociación extraprefrontales (prefrontocorticales)	Procesamiento e integración de información visual y auditiva compleja, lo que conduce al conocimiento de los estados mentales y las intenciones de otros individuos. La información involucrada en esta percepción social incluye miradas, gestos, expresiones faciales de emociones y percepción de la voz <sup>48</sup> . Límbicas.
		Corrientes de retroalimentación de las proyección visual y auditiva (rcp) <sup>49</sup> :	

<sup>44</sup> Las redes lateralizadas derecha e izquierda, formadas por las superficies laterales prefrontal superior y parietal superior (descritas como una sola red), que intervienen en el proceso de la atención, han sido corroboradas por estudios de neuroimagen y neurofisiológicos durante el estado de reposo. Ver superficie medial, nota 73. Red del modo por defecto (default mode network) [Van den Heuvel y Hulshoff, 2010a].

<sup>45</sup> Sustrato neuroanatómico de la atención: amplifica la información relevante para las tareas, en lugar de inhibir los estímulos distractores.

<sup>46</sup> Corteza de asociación multimodal (polimodal) temporal superior (STP), hace parte de la corteza de asociación multimodal parietotemporooccipital, se localiza en el margen superior del surco temporal superior, en la región límite entre las BA 21 y 22, recibe aferencias convergentes de las áreas de asociación auditivas, visuales (corrientes visuales dorsal y ventral) y somatosensitivas; y áreas límbicas (BA 28, 35, 23, 24, 29, 30) e ínsula, a través de fibras recíprocas largas y cortas. Esta área está dividida en cuatro porciones: TPO1-TPO4. Eferentes hacia el L.Pre-F (fibras recíprocas):  
TPO1: superficie lateral (10 y 46), superficie medial (24, 32 y 9) y superficie orbitofrontal (13, 12, 11 y 14, únicas fibras no recíprocas).  
TPO2-3: superficie lateral 46, 9 y 10.  
TPO4: superficie lateral 46, 8 y 6.

<sup>47</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F, a través de fibras de asociación corticoprefrontales (extraprefrontales de asociación).

<sup>48</sup> El autismo puede presentar anomalías neuroanatómicas y funcionales de esta área.

<sup>49</sup> Corrientes de proyección visual y auditiva: aferencias al L.Pre-F. a través de fibras de asociación corticoprefrontales (extraprefrontales de asociación).

A.Pre-F. 46 (posterior) A.Pre-F. FF 8	Área visual, área auditiva	Vía dorsal <sup>50</sup>	Cognición espacial, localización espacial, guía de movimientos, profundidad (estereopsia)
A.Pre-F. 47/12	Área visual	Vía ventral <sup>51</sup>	Cognición de objetos y de patrones, discriminación de patrones
A.Pre-F. 10, 46 (anterior) 47/12 y 45	Área auditiva	Sistema de proyección occipitotemporal <sup>52</sup> y Fascículo uncinado  Fibras de asociación extraprefrontales  (prefrontocorticales)	Rostros
Superficie lateral A.Pre-F. 9, 10 y 46  También desde estas mismas áreas en la superficies medial y orbitofrontal	Áreas premotoras caudales (F2-F5)	Fibras de asociación y proyecciones cortas  Fibras de asociación extraprefrontales  (prefrontocorticales)	Control sobre el comportamiento motor. Integración del análisis sensitivo-motor de mayor jerarquía. Desempeñan un papel en los aspectos cognitivos del control motor como planificación temporal de acciones, generación de secuencias y
Superficie lateral (Pp) A.Pre-F. 46	A través de las áreas premotoras rostrales (Pp F6)		

Dorsal: cognición espacial, procesamiento de la información espacial, percepción de la localización espacial relativa de objetos y guía visual de movimientos hacia los objetos; desde el área visual primaria a través de la corriente de procesamiento visual dorsal (V1, V2, V3, V3A, V4, V5/MT, MST y STP), que se integra en el área intraparietal lateral y desde el área auditiva primaria y la corteza de asociación auditiva a través de la corriente auditivo-frontal posterior hasta las A.Pre-F. 46 (porción posterior) y el campo ocular frontal (FF 8) (rcp).

Ventral: cognición de objetos y de patrones, discriminación de patrones; desde el área visual primaria a través de la corriente de procesamiento visual ventral (V1, V2, LO, V4/V8, corteza inferotemporal de asociación visual BA 37, 20 y 21, MT, MST, FFA), que se integra en las áreas temporal inferior posterior y temporal inferior anterior, a través del sistema de proyección occipitotemporal (por fascículo longitudinal inferior, fibras largas y cortas, que además se le suman fibras de la amígdala y otras partes del sistema límbico) y que divergen a diferentes centros y a la corteza prefrontal, a través del fascículo uncinado hasta las A.Pre-F. 11 y 47/12. Desde el área auditiva primaria y la corteza de asociación auditiva a través de la corriente auditivo-frontal anterior hasta las A.Pre-F. 10, 46 (porción anterior) 47/12 y 45 (rcp).

Sin embargo, esta segregación funcional no es absoluta. En ambos dominios, se han hallado unidades que procesan la identidad y la localización de los objetos, como en STP y en la porción posterior de la corteza inferotemporal, que están conectadas reciprocamente con ambos dominios.

<sup>50</sup> Vía dorsal: parietal o magnocelular, detecta el movimiento y la profundidad (estereopsia).

<sup>51</sup> Vía ventral: temporal o parvocelular, detecta forma, color y textura; y, rostros.

<sup>52</sup> Sistema de proyección occipitotemporal de serie (cascada) de fibras en U (por fascículo longitudinal inferior).

	y F7) a la corteza motora primaria (M1 o F1) <sup>53</sup>		motivación.
A.Pre-F. 9, 10, 46 (rcp) También participan las superficies medial (24, 32, 25) y orbitofrontal (11, 12 y 13) <sup>54</sup>	Hipocampo, giro dentado y subículo (formación hipocámpica), área entorrinal (BA 28) y corteza temporal medial (BA 35 y 36, TH y TF)  Superficie medial A.Pre-F. 24 y 32  Núcleo basal de Meynert (sustancia innominada) <sup>55</sup>	Sistema de la memoria: Vías directas prefrontohipocámpicas de asociación  Fibras de asociación prefrontocorticales (extraprefrontales)  Fibras de asociación prefrontales intersuperficie (prefrontoprefrontales) Cierran el circuito Pre-F. de la memoria.	Memoria explícita (declarativa): Semántica Episódica  De largo plazo De corto plazo De trabajo o funcional  Fases: Registro Almacenamiento Recuperación  Registro: Hipocampo y demás regiones temporales  Recuperación y de trabajo: L.Pre-F  Codificación y recuperación de la memoria a largo plazo
A.Pre-F. 9, 10, 46 (rcp)	Hipocampo, formación hipocámpica, área entorrinal (BA 28) y corteza temporal medial  Lóbulo límbico	Sistema límbico <sup>57-58</sup> Fibras de asociación extraprefrontales (prefrontocorticales)  2 sistemas:	Control sobre el sistema límbico.  Valor emocional a la información sensitiva.

<sup>53</sup> M1 o F1: área motora primaria (BA 4)

Área Premotora (BA 6)

Superficie lateral: premotora dorsal caudal F2, premotora dorsal rostral F7, premotora ventral caudal F4, premotora ventral rostral F5.

Superficie medial: área motora suplementaria caudal (SMA), F3 o M2. Área motora presuplementaria rostral (preSMA) F6.

M1 recibe además aferentes desde áreas motoras no primarias: áreas premotoras ventral y dorsal, área motora suplementaria y el área motora cingular.

<sup>54</sup> Ver Superficies medial y orbitofrontal.

<sup>55</sup> Aferentes colinérgicas y GABAérgicas del núcleo basal de Meynert a áreas Pre-F. y corteza cerebral en general.

	<p>Corteza cingular<sup>56</sup> rostral y caudal (BA 24 y 23)</p> <p>Corteza retrosplenial (BA 30)</p> <p>Corteza parahipocampal posterior, principalmente área TF</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vía límbica dorsal: Fibras prefrontocingulares Haces cingulares</li> <li>• Vía límbica ventral Cápsula extrema</li> </ul>	
<p>A.Pre-F. 9 y 46 (Pp) superficie lateral dorsal</p> <p>Superficie lateral ventral (proyecciones menos sustanciales)</p>	<p>Áreas motoras cingulares rostral y caudal (CMAR–CMAc, M3 y M4) de la superficie medial<sup>59</sup></p>	<p>Fibras de asociación prefrontales: (prefrontoprefrontales) intersuperficie</p>	
<p>A.Pre-F. 46, 45 (rcp)</p>	<p>Ínsula<sup>60</sup></p>	<p>Fibras de asociación extraprefrontales (prefrontocorticales)</p>	<p>Asociación de orden superior</p>
<p>Superficie lateral (rcp)</p>	<p>Tálamo<sup>61</sup>:</p>	<p>Fibras subcorticales</p>	<p>Relevo talámico de orden</p>

<sup>57</sup> El sistema límbico presenta 2 sistemas generales de conexiones recíprocas:

Vías intrínsecas

Vías extrínsecas

<sup>58</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F, a través de vías límbicoprefrontales e hipocampoprefrontales.

<sup>56</sup> La corteza cingular puede ser activada por estímulos relacionados con emociones simples, como felicidad, tristeza, enojo y miedo.

Participa en la modulación de las respuestas autonómicas y emocionales, pero tiene también un papel muy importante en tareas de supervisión atencional, responde principalmente a tareas nuevas.

<sup>59</sup> Ver Superficie medial: Áreas motoras cingulares. Nota 79.

<sup>60</sup> Ínsula.

La corteza insular ha sido implicada en funciones olfatorias, gustatorias, viscerosensitivas, visceromotoras, somatosensitivas y vestibulares.

Presenta las siguientes conexiones recíprocas:

Asociación de orden superior: superficie lateral (BA 46, 45) y superficie orbitofrontal anterior (BA 11)

Límbicas: corteza cingular (BA 23, 24) y superficie orbitofrontal posterior (BA 12, 13), esta última para el análisis y la integración de la información relacionada con alimentos.

<sup>61</sup> Tálamo

Agrupación funcional de sus núcleos:

(Pp) A.Pre-F. 9 y 46	Núcleo dorsomedial (DM), región parvocelular lateral (rcp) <sup>62</sup>	extraprefrontales (prefrontosubcorticales, prefrontotalámicas)	superior o asociativo. Potencialmente importante en la comunicación cortico- cortical.
Superficie lateral  (Pp) A.Pre-F. 9 y 46	Núcleo caudado	Asa asociativa o cognitiva del circuito estriatal directo prefrontal lateral dorsal <sup>63</sup>  Sistema extrapiramidal  Fibras prefrontoestriatales (extraprefrontales)	Funciones cognitivas <sup>64</sup>  Control motor

De relevo sensitivo: ventral posterior (VPL y VPM), cuerpo geniculado lateral y cuerpo geniculado medial

De relevo motor: ventral anterior, ventral lateral (VLA y VLP)

Límbicos: anterior y lateral dorsal

De asociación: dorsomedial, pulvinar y posterior

Inespecíficos: intralaminares, de la línea media y reticulares

N. dorsomedial: conexiones con L.Pre-F (Pp), cortezas cingular, insular y parietal y áreas premotora y motora accesoria.

N. pulvinar: conexiones con corteza parietotemporooccipital (Pp), campo oculógiro frontal y cortezas cingular anterior y posterior, retroesplenial, insular y parahipocampal.

<sup>62</sup> Fibras aferentes a la superficie lateral del L.Pre-F, a través de fibras subcorticales originadas en el tálamo (tálamocorticales, subcorticoprefrontales, extraprefrontales):

(1) Núcleo dorsomedial (DM), región parvocelular lateral (rcp)

(2) Núcleos ventral anterior (VA) y ventral lateral, porción anterior (VLa) (no rcp), que forman el asa asociativa o cognitiva del circuito estriatal directo prefrontal lateral dorsal, que está compuesta por:

- a. fibras prefrontoestriatales (corticoestriatales) que proyectan al núcleo caudado
- b. Estriadopalidales hacia el globo pálido interno, estriadonigrales hacia la sustancia negra (reticular)
- c. Palidotálámicas hacia los núcleos ventral anterior (VA) y ventral lateral, porción anterior (VLa) del tálamo, la sustancia negra a través del núcleo dorsomedial (DM).
- d. Tálamocorticales (subcorticoprefrontales)

Este sistema participa en el control motor, pero también en funciones cognitivas: memoria y aprendizaje de procedimientos, memoria de trabajo, planificación y ejecución de tareas constructivas, cambio de una estrategia conductual a otra y planificación del orden y la oportunidad del comportamiento futuro.

(3) Núcleo ventral lateral porción posterior (VLp), desde el cerebelo (no rcp).

<sup>63</sup> Ver nota 62.

<sup>64</sup> Ver nota 62.

Superficie lateral	Cerebelo: Corteza cerebelosa contralateral <sup>65</sup>	Fibras prefrontocerebelosas (corticocerebelosas)  Brazo anterógrado: fibras corticopónticas y pontocerebelosas	Ejecución hábil de operaciones cognitivas de rutina
Superficie lateral (rcp) <sup>66</sup>	Centros del tronco del encéfalo <sup>67</sup> :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Área tegmental ventral y sustancia negra</li> <li>• Núcleos del rafe</li> <li>• Locus coeruleus</li> </ul>	Fibras prefrontosubcorticales (subcorticales, extraprefrontales)  Igual que toda la neocorteza  Las proyecciones son moderas o ligeras	

<sup>65</sup> El sistema de información y aferencias proveniente del cerebelo hacia la superficie lateral del L.Pre-F, se realiza a través de proyecciones cerebelosoprefrontales (cerebelosocorticales), a través del brazo retrógrado, que se origina en el núcleo dentado y hacen relevo en el tálamo (núcleo ventral lateral porción posterior VLp) (ver nota 65), participa en el control motor y en funciones y procesamiento cognitivos.

<sup>66</sup> Las fibras aferentes al L.Pre-F provenientes de los centros del tronco del encéfalo (subcorticoprefrontales), al igual que a toda la neocorteza, se originan en:

Área tegmental ventral y sustancia negra, sistema mesolímbicoprefrontal (cortical), fibras dopaminérgicas, también, al estriado ventral. Parte del circuito límbico. Participa en la expectativa y la evaluación de la recompensa, en la selección guiada por recompensa de conductas orientadas a objetivos, papel clave en el reconocimiento y la predicción de recompensas.

Implicada en trastornos mentales graves: esquizofrenia, depresión, adicción a drogas.

Núcleos del rafe, fibras serotoninérgicas (hasta capas III, IV y VI Pp) y,

Locus coeruleus (fibras noradrenérgicas)

Muchos de estos sistemas tienen sinapsis de volumen, hacen parte del S.A.R.A (Sistema activador reticular ascendente), modulan la excitabilidad de las neuronas corticales y participan en los estímulos sensitivos nuevos y motivacionales.

<sup>67</sup> Además, núcleo pedúnculo pontino y núcleos parabraquiales, casi todos estos centros forman parte del sistema límbico mayor. Estos sistemas descendentes actúan como un polo motor.



## SUPERFICIE MEDIAL

### VÍAS EFERENTES

<u>ORIGEN</u>	<u>TERMINACIÓN</u>	<u>SISTEMA</u>	<u>FUNCIÓN</u>
Superficie medial (rcp)	Superficie lateral Superficie medial Superficie orbitofrontal	Fibras comisurales prefrontales: (prefrontoprefrontales) <ul style="list-style-type: none"> <li>• heterotópicas</li> <li>• homotópicas</li> <li>• heterotópicas</li> </ul>	
Superficie medial (rcp)  A.Pre-F. 24 y 32 (rcp)	Superficie lateral A.Pre-F. 9, 10, 46  Superficie medial Superficie orbitofrontal (13a, 47/12l, lai) <sup>68</sup>	Fibras de asociación prefrontales: (prefrontoprefrontales) <ul style="list-style-type: none"> <li>• intersuperficie</li> <li>• intrasuperficie</li> <li>• intersuperficie</li> </ul>	Cierran el circuito Pre-F.de la memoria <sup>69</sup> .
Superficie medial	Precuneus, parietal inferior y lóbulo temporal medial, a través del tracto	Red del modo por defecto (default mode network). Estado de reposo <sup>70</sup>	La red del modo por defecto se ha relacionado con el proceso central de la función

<sup>68</sup> Ver Superficie orbitofrontal.

<sup>69</sup> Ver Sistema de la memoria de la Superficie lateral y más abajo.

<sup>70</sup> Durante el estado de reposo la neocorteza en general y el L.Pre-F. en particular no están en un estado silente, en este estado ocurre un procesamiento constante de información a través de redes cerebrales establecidas por su conectividad estructural (neuroanatómica) y funcional (neurofisiológica) y corroboradas por estudios de neuroimagen y neurofisiológicos [Van den Heuvel y Hulshoff, 2010a].

La red del modo por defecto se ha relacionado con el proceso central de la función cognitiva de los *Homo Sapiens*, incluida la integración del procesamiento cognitivo y emocional, la vigilancia del mundo que nos rodea y los pensamientos independientes de estímulos.

Las funciones sugeridas para la red del modo por defecto incluyen el soporte del procesamiento mental interno desconectado del mundo exterior, la relación de experiencias personales almacenadas con el pensamiento sobre eventos futuros y la evaluación de perspectivas alternativas respecto al presente.

	(fascículo) del cíngulo	[Van den Heuvel y Hulshoff, 2010a]  Fibras de asociación extraprefrontales  (prefrontocorticales)	cognitiva de los <i>Homo Sapiens</i>
A.Pre-F. 24, 32 y 9 (rcp)	Corteza de asociación multimodal temporal superior (STP) <sup>71</sup> (rcp) <sup>72</sup>  TPO1	Fibras de asociación extraprefrontales  (prefrontocorticales)	Procesamiento e integración de información visual, auditiva y somatosensitiva compleja; y límbica.
A.Pre-F. 24, 32, 25 y 23 (rcp)  También participan las superficies lateral (9, 10, 46) y orbitofrontal (11, 12 y 13) <sup>73</sup>  A.Pre-F. 24, 32, 25 <sup>74*</sup> (Aferencias del Sistema de la memoria)  A.Pre-F. 24 y 32 (rcp)	Hipocampo, giro dentado y subículo (formación hipocámpica), área entorrinal (BA 28) y corteza temporal medial (BA 35 y 36, TH y TF)      Superficie lateral A.Pre-F. 9, 10, 46	Sistema de la memoria: Vías directas prefrontohipocámpales de asociación. Prefrontocorticales (extraprefrontales)    Fibras de asociación prefrontales intersuperficie	Memoria explícita (declarativa): Semántica Episódica  De largo plazo De corto plazo De trabajo o funcional  Fases: Registro Almacenamiento Recuperación

Esto hace que la activación y la conectividad de la red del modo por defecto sean de especial interés al examinar la disfunción cognitiva en los trastornos cerebrales neurológicos y psiquiátricos.

Existen al menos otras dos redes cerebrales comprobadas en el estado de reposo que involucran el L.Pre-F.:

- (1) las redes lateralizadas derecha e izquierda, formadas por las superficies laterales prefrontal superior y parietal superior (descritas como una sola red), que intervienen en el proceso de la atención.
- (2) una red formada por las regiones bilaterales del cíngulo anterior y las cortezas insular y temporal.

<sup>71</sup> Ver Superficie lateral. Nota 46.

<sup>72</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F, a través de fibras de asociación corticoprefrontales (extraprefrontales de asociación).

<sup>73</sup> Ver Superficies lateral y orbitofrontal.

<sup>74</sup> \* Aferencias del Sistema de la memoria: fibras aferentes al L.Pre-F, desde el subículo a través del fórnix precomisural y desde el subículo (Pp) y menos del hipocampo, a través del fórnix retrocomisural, cuerpo mamilar, tracto mamilotalámico y núcleos anteriores del tálamo. Circuito de Papez.

		(prefrontoprefrontales) Cierran el circuito Pre-F. de la memoria.	Registro: Hipocampo y demás regiones temporales  Recuperación y de trabajo: L.Pre-F
A.Pre-F. 24, 25 y 32.  A.Pre-F. 24  (Pp) A.Pre-F. 24  A.Pre-F. 25	Fibras directas (rcp) <sup>75-76</sup> Áreas del parahipocampo TF y TH  Área entorrinal BA 28  Superficie lateral <sup>77</sup> A.Pre-F. 9, 10, 46, 8, 6  Superficie orbitofrontal A.Pre-F. 11  Superficie orbitofrontal A.Pre-F. 11, 47/12, 13 y 14	Sistema límbico  Fibras de asociación extraprefrontales (prefrontocorticales)  Fibras de asociación prefrontales intersuperficie (prefrontoprefrontales)  Conexiones intrínsecas del sistema límbico <sup>78</sup>	Control sobre el sistema límbico.  Valor emocional a la información sensitiva.
Áreas motoras cingulares rostral y caudal (CMAr-CMAc, M3 y M4) <sup>79</sup>		Intensamente interconectadas entre sí: Fibras de asociación	Polo motor

<sup>75</sup> Fibras aferentes directas al L.Pre-F, a través de vías límbicoprefrontales e hipocampoprefrontales.

<sup>76</sup> También hay fibras de proyección indirectas que vinculan el sistema límbico con las superficies medial y orbitofrontal (vías aferentes límbicoprefrontales), que se originan en la amígdala, la corteza entorrinal y el subículo y hacen relevo sináptico en la porción medial magnocelular del núcleo dorsomedial del tálamo.

<sup>77</sup> Ver Superficie lateral.

<sup>78</sup> Conexiones intrínsecas del sistema límbico:

Lóbulo límbico y áreas paralímbicas, el extremo frontal es el área infralímbica BA 25 de la superficie medial y el extremo temporal las áreas perirrinales BA 35 y 36, en la brecha entre los extremos, hay un puente formado por tres estructuras: la corteza orbitofrontal caudal (las porciones posteriores de las áreas BA 11, 47/12, 13 y 14), la insula anterior y la corteza temporopolar (BA 38), con conexiones recíprocas.

A la corteza temporopolar también llega información auditiva y visual, esta última relaciona con la conciencia del reconocimiento de objetos familiares o remotos (consolidados), parece que la conciencia del reconocimiento de objetos aprendidos en el pasado reciente, se localiza en otra región paralímbica, la corteza orbitofrontal medial.

<sup>79</sup> Áreas motoras cingulares rostral y caudal (CMAr-CMAc, M3 y M4) son parte del BA 24 y están intensamente interconectadas entre sí.

	<p>Áreas motora primaria M1, motora suplementaria, motora presuplementaria y premotora lateral (rcp)</p> <p>Médula espinal y el núcleo motor del facial</p>	<p>prefrontales intrasuperficie (prefrontoprefrontales)</p> <p>Fibras de asociación extraprefrontales (prefrontocorticales)</p> <p>Tracto corticobulboespinal (vía piramidal)</p>	<p>Tiene el potencial de influir en la generación y el control de movimientos, de forma independiente de la corteza motora primaria.</p> <p>Influencia límbica sobre el sistema motor voluntario.</p>
<p>Corteza cingular A.Pre-F. 24, 23 (rcp)</p>	<p>Ínsula<sup>80</sup></p>	<p>Fibras de asociación extraprefrontales (prefrontocorticales)</p>	<p>Límbicas</p>
<p>Superficie medial</p>	<p>Núcleos basales</p>	<p>Asa límbica<sup>81</sup></p>	

Aferentes: Reciben una proyección sustancial de la corteza prefrontal, una fuerte proyección desde la superficie lateral dorsal (BA 9 y 46) y proyecciones menos sustanciales desde la superficies lateral ventral y orbitofrontal caudal, a través de fibras de asociación prefrontales intersuperficie (prefrontoprefrontales) (ver Superficies lateral y orbitofrontal).

También recibe aferencias de áreas corticales límbicas diversas y difusas, que incluyen las áreas cingulares 24, 23 y 32, las áreas retrospleniales 29 y 30, las áreas temporales 35, TF y TH, el área temporopolar 38 y la amígdala, a través de vías límbicoprefrontales (corticoprefrontales, extraprefrontales).

Su papel funcional no se conoce bien. CMAr se activa con tareas complejas y CMAc con tareas más simples. Forma un punto de entrada cortical estratégico para la influencia límbica sobre el sistema motor voluntario. Pueden desempeñar un papel importante en el adelanto de información emocional, motivacional y mnésica generada en el dominio del lóbulo límbico directamente hacia las áreas motoras neocorticales y, por consiguiente, hacia el sistema motor voluntario.

Daño de la corteza cingular anterior: síndrome de desfrontalización tipo apático o hipocinético, pacientes acinéticos o dóciles, hipoproséxicos, mudos y carentes de tono emocional.

<sup>80</sup> Ver Superficie lateral. Nota 60.

<sup>81</sup> Núcleos basales

El asa límbica, es una subdivisión del circuito estriatal directo, está compuesta por:

- a. Fibras corticoestriatales (prefrontoestriatales, extraprefrontales) ventrales originadas en la superficie medial (A.Pre-F. 24, 25 y 32) y en la superficie orbitofrontal (A.Pre-F. 11, 13, 14 y 47/12), fuertemente interconectadas (rcp).
- b. Estriado ventral, compuesto por el núcleo accumbens y sectores adyacentes del núcleo caudado y el putamen
- c. Estriatopalidales hacia el pálido ventral

A.Pre-F. 24, 25 y 32	Estriado ventral: núcleo accumbens y sectores adyacentes del núcleo caudado y el putamen	Fibras prefrontoestriatales (extraprefrontales)	
A.Pre-F. 24 y 32 (rcp)	Amígdala Núcleo basal (Pp) <sup>82</sup>  Núcleos lateral y basal accesorio (menores)	Fibras prefrontoamigdalinas (corticoamigdalinas) extraprefrontales subcorticales <sup>83</sup>	
A.Pre-F. 32 (prelímica)  A.Pre-F. 25 (infralímica)  A.Pre-F. 24 (cingular anterior)	Hipotálamo <sup>84</sup>  Núcleos anterior y ventromedial <sup>85</sup> (hipotálamo medial)	Fibras prefrontohipotalámicas (extraprefrontales subcorticales) (rcp) <sup>86</sup>	Polo motor
A.Pre-F. 24	Sustancia gris	Fibras	Influencia en las respuestas

- 
- d. Palidotálámicas hacia el núcleo dorsomedial del tálamo, y
  - e. Tálamocorticales (subcorticoprefrontales) (rcp)

<sup>82</sup> Núcleos basolaterales: reciben información visual, auditiva y somatosensitiva altamente procesada, participa en la evaluación del significado emocional y social de esta información. Sus proyecciones terminan principalmente en (a) la zona de entrada caudolateral para la información relacionada con alimentos, (b) una zona orbitofrontal medial, que forma una interfase orbitofrontal-medial, y (c) las áreas prefrontales mediales 24 y 32.

<sup>83</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F, a través de fibras amigdaloprefrontales (amigdalocorticales) subcorticales (subcorticoprefrontales, extraprefrontales).

<sup>84</sup> Las proyecciones eferentes sobre el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal son fuertes (densas) y forman parte del sistema motor límbico o emocional. Las fibras que descienden desde el núcleo central de la amígdala y el núcleo intersticial de la estria terminal también contribuyen a este sistema. Las áreas orbitofrontales 13a, 47/12l, 1ai están muy interconectadas con la superficie medial a través de fibras de asociación prefrontales intersuperficie (prefrontoprefrontales, cortico-corticales) (ver Fibras de asociación prefrontales).

<sup>85</sup> Núcleos anterior y ventromedial del hipotálamo: conductas motivadas u orientadas a objetivos, es decir conductas esenciales para mantener al individuo y la especie, como termorregulación, conducta agonista y de reproducción.

<sup>86</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F, a través de fibras hipotálamoprefrontales (hipotálamocorticales) subcorticales (subcorticoprefrontales, extraprefrontales). Fibras histaminérgicas, orexigénicas y con contenido en hormona concentradora de melanina.

A.Pre-F. 25 y 32	periacueductal del mesencéfalo <sup>87</sup>  Columna lateral  Columnas dorsolaterales bilateralmente	prefrontosubcorticales (extraprefrontales subcorticales)	conductuales y autónomas
Superficie medial <sup>88</sup>	Centros del tronco del encéfalo <sup>89</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Área tegmental ventral y sustancia negra</li> <li>• Núcleos del rafe</li> <li>• Locus coeruleus</li> </ul>	Fibras prefrontosubcorticales (subcorticales, extraprefrontales)  Igual que toda la neocorteza  Las proyecciones son moderas o ligeras	

<sup>87</sup> Sustancia gris periacueductal del mesencéfalo.

Presenta cuatro columnas o zonas longitudinales: dorsal, dorsolateral, lateral y ventrolateral.

Coordinación de las respuestas conductuales y autónomas ante situaciones estresantes, evitables o no.

Columna lateral: evoca estrategias de respuestas coordinadas, como exhibición de amenazas, lucha o huida, acompañadas por hipertensión, taquicardia y un desplazamiento de la sangre desde las vísceras hacia los músculos de las extremidades.

Columna ventrolateral: quiescencia (“congelamiento”) y disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

Influencia en las respuestas conductuales y autónomas integradas mediadas por las columnas lateral y ventrolateral. Se desconoce la importancia funcional hacia la columna dorsolateral (recibe una proyección desde el núcleo ventromedial del hipotálamo, que participa tanto en el comportamiento sexual como defensivo).

<sup>88</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F: ver Superficie lateral. Nota 66.

<sup>89</sup> Ver Superficie lateral. Nota 67.

## SUPERFICIE ORBITOFRONTAL

### VÍAS EFERENTES<sup>90</sup>

<u>ORIGEN</u>	<u>TERMINACIÓN</u>	<u>SISTEMA</u>	<u>FUNCIÓN</u>
Superficie orbitofrontal (rcp)	Superficie lateral Superficie medial Superficie orbitofrontal	Fibras comisurales prefrontales: (prefrontoprefrontales) <ul style="list-style-type: none"> <li>• heterotópicas</li> <li>• heterotópicas</li> <li>• homotópicas</li> </ul>	
Superficie orbitofrontal (rcp)		Fibras de asociación prefrontales:	

<sup>90</sup> La superficie orbitofrontal (A.Pre-F. 13, 12, 11 y 14) recibe fibras aferentes (no recíprocas, sin eferencias) de la corteza de asociación multimodal temporal superior (STP) TPO1 (ver Superficie lateral, nota 49), a través de fibras de asociación corticoprefrontales (extraprefrontales de asociación), que participan en el procesamiento e integración de la información visual, auditiva y somatosensitiva compleja; y límbica.

La superficie orbitofrontal recibe aferentes sensitivos de cinco orígenes diferentes, que se proyectan a áreas limitadas y diferentes de sus porciones caudal y lateral:

- (1) Visuales, se originan en la corteza de asociación visual inferotemporal y se proyectan a la porción lateral, principalmente a A.Pre-F. 47/12l.
- (2) Somatosensitivas, se originan en las cortezas somatosensitiva primaria y secundaria y en la corteza de asociación parietal y se proyectan a la porción lateral y medial, principalmente a A.Pre-F. 47/12m, 13l.
- (3) Gustativas, y
- (4) autónomas (viscerosensitivas), estas dos últimas surgen del tálamo, núcleo ventral posteromedial (VPM), desde diferentes partes de la porción parvocelular y alcanza la superficie orbitofrontal a través de la ínsula, principalmente a A.Pre-F. lapm, lai, lal (porción caudal).
- (5) Olfatorias, se originan en la corteza olfatoria primaria y se proyectan a la porción caudal, principalmente a A.Pre-F. 13a, lam, lapm.

Las regiones caudales de la red proporcionan la base para la convergencia desde las distintas áreas sensitivas que se proyectan hacia áreas multimodales en la región centromedial, con una organización jerárquica. Esta superficie actúa como un polo sensitivo, participa en el análisis e integración de sensaciones relacionadas con los alimentos y desempeñan un papel importante en el control de la alimentación. El procesamiento de la información sensitiva integra tanto las propiedades físicas y químicas de los estímulos, como su significado afectivo y emocional, las emociones pueden ser clasificadas como positivas o negativas y se procesan e integran en diferentes subregiones de la superficie orbitofrontal:

Orbitofrontal medial. Emociones positivas (recompensas o refuerzos positivos), monitorización, aprendizaje y memoria del valor de recompensa.

Orbitofrontal lateral. Emociones negativas (castigos o refuerzos negativos), evaluación.

Los reforzadores más complejos o abstractos (como ganancias y pérdidas monetarias) tienen una representación más anterior que los reforzadores menos complejos (como el gusto, posterior).

<p>A.Pre-F. 13a, 47/12l, lai</p>	<p>Superficie lateral</p> <p>Superficie medial</p> <p>Superficie orbitofrontal</p>	<p>(prefrontoprefrontales)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intersuperficie</li> <li>• intersuperficie</li> <li>• intrasuperficie</li> </ul>	<p>La información sensitiva evaluada para características de relevancia emocional y motivacional, es transferida a la superficie medial</p>
<p>Superficie orbitofrontal A.Pre-F. 11, 12 y 13 caudal (rcp)</p> <p>También participan las superficies lateral (9, 10, 46) y medial (24, 32, 25)<sup>91</sup></p> <p>A.Pre-F. 11, 12 y 13 caudal<sup>92*</sup> (Aferencias del Sistema de la memoria)</p> <p>A.Pre-F.10, 11 y 47 (rcp)</p>	<p>Hipocampo, giro dentado y subículo (formación hipocámpica), área entorrinal (BA 28) y corteza temporal medial (BA 35 y 36, TH y TF)</p> <p>Cuerpos mamilares</p>	<p>Sistema de la memoria: Vías directas prefrontohipocampales de asociación. Prefrontocorticales (extraprefrontales)</p> <p>Vía frontomamilar directa</p>	<p>Memoria explícita (declarativa)<sup>93</sup></p>
<p>A.Pre-F. lapm, lam, lai, lai, 14, 13a, 13b, 11m (Principalmente con porciones medial y caudal)</p> <p>A.Pre-F. 11, 47/12, 13 y 14</p>	<p>Fibras directas (rcp)<sup>94-95</sup></p> <p>Subículo Área entorrinal 28 Áreas perirrinales 35 y 36</p> <p>Superficie medial A.Pre-F. 25</p>	<p>Sistema límbico</p> <p>Fibras de asociación extraprefrontales (prefrontocorticales)</p> <p>Conexiones intrínsecas del sistema límbico<sup>96</sup></p>	<p>Control sobre el sistema límbico.</p> <p>Valor emocional a la información sensitiva.</p>

<sup>91</sup> Ver Superficies lateral y medial.

<sup>92</sup> \* Aferencias del Sistema de la memoria: fibras aferentes al L.Pre-F, desde el subículo a través del fórnix precomisural.

<sup>93</sup> Ver Superficies lateral y medial.

<sup>94</sup> Fibras aferentes directas al L.Pre-F, a través de vías límbicoprefrontales e hipocampoprefrontales.

<sup>95</sup> También hay fibras de proyección indirectas. Ver Superficie medial. Nota 76.

<sup>96</sup> Ver Superficie medial. Nota 78.



Superficie orbitofrontal (proyecciones menos sustanciales)	Áreas motoras cingulares rostral y caudal (CMAR–CMAc, M3 y M4) <sup>97</sup>	fibras de asociación prefrontales intersuperficie (prefrontoprefrontales)	
A.Pre-F 11 orbitofrontal anterior (rcp)  A.Pre-F 12, 13	Ínsula <sup>98</sup>	Fibras de asociación extraprefrontales (prefrontocorticales)	Asociación de orden superior.  Límbicas. Análisis e integración de la información relacionada con alimentos
Superficie orbitofrontal  A.Pre-F. 11, 13, 14 y 47/12	Núcleos basales Estríado ventral: núcleo accumbens y sectores adyacentes del núcleo caudado y el putamen	Asa límbica <sup>99</sup>  Fibras prefrontoestriatales (extraprefrontales)	
A.Pre-F. lapm, lam, lai, lai, 47/12l (zona de entrada caudolateral) (rcp)  A.Pre-F. 14, 13b, 11m (zona medial) (rcp)	Amígdala <sup>100</sup>  Núcleo basal (Pp)  Núcleos lateral y basal accesorio (menores)	Fibras prefrontoamigdalinas (corticoamigdalinas) extraprefrontales subcorticales(rcp) <sup>101</sup>	Información relacionada con alimentos  Forma una interfase orbitofrontal- medial
A.Pre-F. 13a, 47/12l, lai	Hipotálamo <sup>102</sup>	Fibras prefrontohipotalámicas	Control autónomo

<sup>97</sup> Ver Superficie medial. Nota 79.

<sup>98</sup> Ver Superficie lateral. Nota 60.

<sup>99</sup> Ver Superficie medial. Nota 81.

<sup>100</sup> Ver Superficie medial. Nota 82.

<sup>101</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F, a través de fibras amigdaloprefrontales (amigdalocorticales) subcorticales (subcorticoprefrontales, extraprefrontales).

<sup>102</sup> Ver Superficie medial. Nota 84.

	Hipotálamo lateral (porción posterior)  Superficie medial	(extraprefrontales, subcorticales) <sup>103</sup>  Fibras de asociación prefrontales intersuperficie (prefrontoprefrontales)	La información sensitiva, evaluada para características de relevancia emocional y motivacional, es transferida a la superficie medial
A.Pre-F. 13a, 47/12l, lai	Sustancia gris periacueductal del mesencéfalo <sup>104</sup>  Columnas ventrolaterales	Fibras prefrontosubcorticales (extraprefrontales subcorticales)	Influencia en las respuestas conductuales y autónomas
Superficie orbitofrontal <sup>105</sup>	Centros del tronco del encéfalo <sup>106</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Área tegmental ventral y sustancia negra</li> <li>• Núcleos del rafe</li> <li>• Locus coeruleus</li> </ul>	Fibras prefrontosubcorticales (subcorticales, extraprefrontales)  Igual que toda la neocorteza  Las proyecciones son moderadas o ligeras	

<sup>103</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F, a través de fibras hipotálamo-prefrontales (hipotálamo-corticales) subcorticales (subcorticoprefrontales, extraprefrontales). Fibras histaminérgicas, orexigénicas y con contenido en hormona concentradora de melanina

<sup>104</sup> Ver Superficie medial. Nota 87.

<sup>105</sup> Fibras aferentes al L.Pre-F: ver Superficie lateral. Nota 66.

<sup>106</sup> Ver Superficie lateral. Nota 67.

#### IV. SÍNDROMES DE DESFRONTALIZACIÓN

Como se ha visto anteriormente, el L.Pre-F se divide en tres superficies: **superficie lateral, superficie medial y superficie orbitofrontal**, que están fuertemente conectadas a través de fibras prefrontoprefrontales comisurales –callosas– y de asociación. El estado mental y las funciones cognitivas superiores de los *Homo Sapiens* son energía electro-química, con patrones, conexiones y secuencias de sucesos espacio-temporales que se transmiten por redes neuronales cerebrales para formar un *connectome* estructural y funcional.

El **cuerpo calloso** interconecta el lóbulo prefrontal a través de la rodilla y el rostro. La callosotomía da como resultado un cerebro escindido. El compromiso de la rodilla se presenta como un **síndrome de desconexión callosal frontal**, pero este no han sido estudiado sistemáticamente, por la dificultad para realizar evaluaciones apropiadas de las funciones prefrontales [Berlucchi, 2012].

El L.Pre-F como *scaffold* cognitivo jerárquico, es un **continuum a través de magnitudes y de tiempo ontogenético**; magnitudes que explican las funciones prefrontales y dan la posibilidad de entender y resolver los síndromes de desfronalización, las enfermedades neuro-psiquiátricas y los trastornos del cerebro en general. Esta aproximación trata de entender este *continuum* desde una neurona, como las neuronas estrelladas, de 4-8  $\mu\text{m}$ , que es una magnitud de  $10^{-6}$ , hasta el lóbulo prefrontal, las funciones prefrontales y la fenomenología de los síndromes de desfronalización, que están en la escala del metro, una magnitud de  $10^1$ .

El L.Pre-F como *scaffold* jerárquico también presentó una evolución progresiva, que explica igualmente el nivel jerárquico de sus funciones; siendo la superficie lateral la de más reciente evolución filogenética y, por lo tanto, la que soporta el mayor nivel jerárquico de las funciones prefrontales con respecto a las superficies. Igualmente, mayor jerarquía funcional y más reciente evolución filogenética de la corteza frontopolar (CFP) con respecto a las áreas funcionales y del área BA 10 con respecto a las otras áreas de Brodmann.

La comprensión detallada y precisa de la neuroanatomía y el funcionamiento neuronal (neurofisiología) del L.Pre-F son los sustratos neurobiológicos que explican el estado mental y las funciones cognitivas superiores de los *Homo Sapiens* y muchas de las Enfermedades Neuro-Psiquiátricas (ENP) que los afectan, como enfermedad de Alzheimer (demencia), enfermedad cerebro vascular (ECV) o traumas prefrontales, esquizofrenia y autismo; entre otras, que conforman los diferentes **Síndromes de Desfrontalización** (S.Des-F).

Este *scaffold* cognitivo jerárquico se comienza a formar el **día 17** de la gestación con la **fase de inducción** del desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) y es un proceso dinámico y cambiante, constructivo o deconstructivo, de posibilidades o imposibilidades (incertidumbre), que se prolonga a través de toda la ontogenia y que por la experiencia otorga la posibilidad de crear nuevos engramas, que son cambios neuroanatómicos – estructurales– hechos espinas dendríticas, y neurofisiológicos –funcionales– hechos eficacia sináptica y eficacia del potencial de acción.

Se impone pensar y preguntar entonces qué peso puede tener cualquier alteración durante el neurodesarrollo sobre la presentación de un trastorno del cerebro o enfermedad neuro-psiquiátrica; cuya prevalencia es muy alta: alrededor de una de cada cinco personas (20%) sufrirán de uno de estos trastornos en el curso de su vida [Insel, 2013<sup>107</sup>; ICM, 2013<sup>108</sup>]. Cómo podría explicar una alteración en esta etapa del desarrollo que personas que nacen y se desarrollan de forma aparentemente normal, presenten trastornos neuro-psiquiátricos a través del tiempo; como el **autismo**, que se diagnostica aproximadamente a los 3 años, sin tener en cuenta la fase premórbida de la enfermedad plenamente establecida; la **esquizofrenia** cuyo primer evento psicótico (brote) se presenta aproximadamente entre los 15 y los 25 años, sin tener en cuenta la fase premórbida y la fase prodrómica de la enfermedad; y la **enfermedad de Alzheimer** (demencia), cuya edad de presentación es a partir de los 65 años para la enfermedad de

---

<sup>107</sup> Thomas Insel: Toward a new understanding of mental illness - TED  
[http://www.ted.com/talks/thomas\\_insel\\_toward\\_a\\_new\\_understanding\\_of\\_mental\\_illness.html](http://www.ted.com/talks/thomas_insel_toward_a_new_understanding_of_mental_illness.html)  
(Consultado el 9 de julio de 2013)

<sup>108</sup> L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM)  
<http://icm-institute.org/menu/aidez/pourquoiaidericm> (Consultado el 9 de julio de 2013)

Alzheimer esporádica y antes de los 40 años para la variedad familiar, sin tener en cuenta la fase preclínica de la enfermedad [Kaplan, 2009; Adams 2009].

Igualmente, se impone pensar y preguntar qué marcadores biológicos –genéticos, estructurales o funcionales– pueden hacer un diagnóstico o pronóstico antes de la presentación clínica o fenomenología plenamente establecida de estos síndromes [Jack et al., 2009<sup>109</sup>]. En cualquier caso, hay que señalar que es posible que en la evaluación clínica del estado mental y las funciones cognitivas superiores por parte de lo(a)s médico(a)s generales, neurólogo(a)s y psiquiatras, no se tenga aún la precisión, ni la anticipación, ni las escalas (cuestionarios) o umbrales adecuados para evaluar ciertas

---

<sup>109</sup> **PIB-PET e IRM seriales en sujetos cognitivamente normales, con deterioro cognitivo leve y pacientes con enfermedad de Alzheimer.**

Estudio en *Homo Sapiens, In vivo*, longitudinal.

Tomografía por emisión de positrones (PET, positron emission tomography) con componente B de Pittsburgh con C<sup>11</sup> (PIB-PET), para medir los cambios cuantitativos del depósito de  $\beta$ -amiloide.  
IRM estructural para medir la progresión de la neurodegeneración.

Secuencia de eventos patológicos y asociación de características clínicas a través del tiempo ontogenético, analizado a través de neuroimágenes y análisis cuantitativo de estructuras de interés, como neuronas y biomarcadores neuropatológicos como placas de  $\beta$ -amiloide en la enfermedad de Alzheimer.

Depósito significativo de  $\beta$ -amiloide antes del deterioro (declinar) cognitivo, pero este depósito no es suficiente para producirlo, se ha reportado depósito de  $\beta$ -amiloide en más de 1/3 de sujetos mayores cognitivamente normales.

En este estudio todos los sujetos mostraron retención PIB, siendo PIB positivos 6/21 (29%) de los sujetos cognitivamente normales.

Se busca correlación entre la tasa de cambio en las neuroimágenes y cambios en las medidas de las pruebas cognitivas.

La carga de  $\beta$ -amiloide se acumula antes de los síntomas clínicos, pero no aumenta en paralelo con la progresión clínica de la enfermedad.

Se tomarían 23.8 años para cambiar desde un PIB negativo hasta el nivel promedio medido en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Dado que estos pacientes tiene entre 60 y 80 años, esto significa que si el acúmulo de  $\beta$ -amiloide procede de forma lineal, entonces podría haber comenzado a los 40 años de edad.

También hay un modelo no lineal. Con acúmulo rápido de  $\beta$ -amiloide hasta alcanzar un umbral y el comienzo de la enfermedad.

El curso de tiempo del depósito de  $\beta$ -amiloide temprano en la vida está representado por dos posibles trayectorias teóricas, reflejando incertidumbre sobre el curso de tiempo de depósito temprano.

Todo eso suponiendo que la teoría amiloidea sea válida.

También se han buscado otros biomarcadores como proteína Tau y  $\beta$ -amiloide(1–42) en líquido cefalorraquídeo.

funciones prefrontales, para percibir matices tan finos de estas, que pueden marcar la diferencia entre lo normal y lo patológico.

Los cuadros clínicos o fenomenologías plenamente establecidos, la presentación del así llamado primer evento, puede resultar un acto diagnóstico fácil o difícil para un(a) médico(a); que puede haber una espera de observación para confirmarlo, pero ciertamente no sólo es poco y tardío para el individuo; ahora paciente, para su estado afectivo e intelectual, para su prefrontalización, sino muchas veces para su posibilidad de *ser*, de continuar siendo la unidad del «**a sí-mismo**»; para aliviar su dolor, su angustia.

Las neurociencias buscan **marcadores biológicos** que tengan alta sensibilidad y especificidad, que permitan hacer diagnósticos de certeza *a priori* de la presentación clínica de los síndromes de desfrontalización o trastornos del cerebro en general [Jack et al., 2009], esta es una aproximación (neuro)científica adecuada, que permite construir un marco teórico basado en el método científico y que da la posibilidad de entender y resolver las enfermedades neuro-psiquiátricas.

Una aproximación que trata de entender y explicar cómo una neurona se forma, se sitúa, funciona e influye en el *scaffold* del L.Pre-F y a partir de esta magnitud de la microescala de las neuronas y las sinapsis, entender la mesoescala de grupos neuronales y sus proyecciones y la macroescala de regiones cerebrales y vías nerviosas, para finalmente explicar las funciones prefrontales (EM-FCS) o las enfermedades neuro-psiquiátricas (S.Des-F) es adecuada y valiosa científicamente; sitúa, observa y analiza a los *Homo Sapiens* y sus funciones prefrontales como un *continuum* a través de magnitudes y de tiempo ontogenético. Igualmente es adecuado y valioso el enfoque psiquiátrico bio-psico-social y de diátesis-estrés; en todo caso lo psicológico y social, el estrés, los tratamientos farmacológicos y/o de psicoterapia y la terapia cognitiva, en particular, tienen que tener una representación neurobiológica, cuyo sustrato son los engramas, la eficacia sináptica y la energía electro-química.

Se revisarán primero en este capítulo los síndromes de desfrontalización que se presentan por el daño de las superficies y posteriormente se plantearán y sustentarán algunas

enfermedades neuro-psiquiátricas, como la enfermedad de Alzheimer (demencia), la esquizofrenia y el autismo, como síndromes de desfrontalización.

El daño del L.Pre-F en general o de sus superficies en particular, no se presenta como una entidad única o patognomónica, debido a su gran tamaño y las diferentes funciones que soporta; también influyen el tipo de patología, el tamaño de la lesión, el daño cortical y/o subcortical, el tiempo de desarrollo de la lesión y el impacto de la desconexión funcional con otros centros nerviosos corticales y encefálicos.

La **fenomenología** de los síndromes de desfrontalización es muy variada y a medida que se descubran herramientas de mayor resolución espacial y temporal –realizables y replicables en los *Homo Sapiens*, *in vivo* y no invasivas o (nano)mínimamente invasivas–, se determinarán con mayor precisión los centros nerviosos (áreas, nodos, módulos y *hubs*), las vías neuroanatómicas y la función (neurofisiología), que expliquen tanto las funciones prefrontales como esta fenomenología.

Como ha sido señalado anteriormente, para entender y resolver los síndromes de desfrontalización, es necesaria una ardua labor futura por parte de las neurociencias y la neuroanatomía; que entienda esta complejidad y que encuentre una conjunción, una cohesión de la enorme cantidad de datos citoarquitectónicos, mieloarquitectónicos, hodológicos o conexionales, histoquímicos, neuroquímicos, de neuroimágenes, quimioarquitectónicos, receptoarquitectónicos, de neurotransmisores, de biomarcadores neuropatológicos, neuroelectrofisiológicos, mielogenéticos, neurocomputacionales y funcionales, entre otros; que permitan construir redes cerebrales y un *connectome* –estructural y funcional– comprensivos, que los expliquen.

Se destaca la **terapia cognitiva**, como capacidad o posibilidad de cambio de pensamiento y comportamental y, como tratamiento psiquiátrico para trastornos indicados y en combinación con el tratamiento farmacológico adecuado [Beck, 2008; Furukawa et al., 2006 ; Otte, 2011; Kaplan, 2009].

## **SUPERFICIE LATERAL**

### **Síndrome de desfrontalización tipo disejecutivo o pseudodepresivo**

Las lesiones más frontopolares producirán alteraciones en las capacidades de metacognición, mentalización, introspección y cognición social.

- Cambios en la personalidad
- Cambios en la conducta social
- Alteración del juicio
- Disminución de las ideas

Compromiso de la superficie lateral y específicamente de la corteza prefrontal lateral dorsal (CPFLD) (síndrome lateral dorsal). Se caracteriza por:

- Alteración de la flexibilidad cognitiva y conductual expresada como conductas de perseveración.
- Escasa planificación
- Escasa toma de decisiones
- Deterioro de la atención y la concentración
- Deterioro de la memoria de trabajo
- Deterioro de la memoria de contexto
- Deterioro de la organización temporal de acontecimientos recientes
- Conductas de utilización
- Conductas centradas en el estímulo
- Ecopraxia y ecolalia
- Incapacidad para planificar, organizar y ejecutar una conducta compleja
- Deterioro de la organización temporal de las acciones dirigidas hacia una meta dentro del campo de la conducta, la cognición y el lenguaje.
- Cambios depresivos, humor triste, indiferencia afectiva, hipoespontaneidad verbal, acinesia, apatía e inercia motriz, falta de iniciativa para la acción; desinterés por el mundo exterior, por el pasado y el futuro.
- Afecto plano, neutro, que muestra una sensación de indiferencia general (en la depresión el afecto es triste).
- Comportamiento estereotipado, que afecta los actos motores o los verbales.



## **SUPERFICIE MEDIAL**

### **Síndrome de desfrontalización tipo apático o hipocinético**

Por compromiso de la superficie medial y específicamente de la corteza mesiofrontal (frontomedial) y cingular anterior (síndrome mesiofrontal o cingular), se caracteriza por:

- Alteraciones de la mentalización
- Cambios en la personalidad
- Cambios en la conducta social
- Apatía
- Abulia
- Reducción grave de la espontaneidad, la motivación y la movilidad general
- Afecto aplanado
- Interés reducido en su medio ambiente
- Alteraciones de la memoria, de las tareas de supervisión atencional y de la toma de decisiones.
- Alteraciones del procesamiento emocional
- Falta de iniciativa
  
- Mutismo acinético (lesiones bilaterales graves)

## **SUPERFICIE ORBITOFRONTAL**

### **Síndrome de desfrontalización tipo desinhibido, pseudomaníaco o pseudopsicopático**

Síndrome orbitofrontal, se caracteriza por:

- Cambios en la personalidad
- Cambios en la conducta social
- Anomalías pronunciadas del razonamiento y la toma de decisiones
- Alteraciones en la regulación afectiva y conductual
- Desinhibición

- Irritabilidad e impulsividad
- Tendencia característica a la falta de tacto
- Vulgaridad
- Desprecio por los principios sociales
- Trastorno grave de la atención
- Comportamiento pueril y egocéntrico
- Euforia
- Comportamiento hiperactivo pero improductivo
- A veces presentan hipersexualidad, bulimia y trastornos vegetativos
- Deficiencia en el control de impulsos
- Despreocupación por las normas sociales. No tienen previsión por las consecuencias de sus actos, pueden incurrir en robos, comportamiento sexualmente agresivo, conducción imprudente y otras conductas antisociales. Comportamientos antisociales.
- No tienen control volitivo sobre sus actos aunque tengan consciencia de la inconveniencia social de los mismos.
- Incapacidad de responder a claves sociales y atención sólo a los estímulos presentes.
- También pueden tener trastornos del olfato (anosmia) o trastornos de la visión (hemianopsia) por lesiones de la vía olfativa o visual en su paso por la superficie orbital.

## **SÍNDROMES DE DESFRONTALIZACIÓN ESPECÍFICOS**

### **ESQUIZOFRENIA**

**Edad de presentación:** muy poco frecuente antes de los 10 años y después de los 60 años.

Hombres 15(10)–25 años

Mujeres 25-35 años y madurez, después de los 40 años

Tardía después de los 45 años

Se suele tomar el primer evento psicótico (brote) o el primer internamiento como el inicio del trastorno, pero esta aproximación desconoce la fase premórbida y la fase prodrómica de la enfermedad, perdiendo el enfoque de *continuum* a través del tiempo ontogenético.

**Fase premórbida:** variable, presente incluso desde el nacimiento. Se presenta con anterioridad de meses o años a la fase prodrómica de la enfermedad. Predominan los síntomas y signos negativos.

**Síntomas y signos premórbidos:** presenta fenomenología de síndrome de desfrontalización; además, de la propia de otros lóbulos.

- Personalidad: tranquilos, pasivos, introvertidos, infancia con pocas amistades
- Baja actividad social
- Trastorno obseso-compulsivo
- Comportamiento extraño, afecto anómalo, lenguaje desorganizado, ideas extrañas y experiencias perceptivas incongruentes.
- Escasa reacción ante las emociones, emociones inadecuadas: ira, felicidad o ansiedad extremas.
- Aplanamiento afectivo
- Impulsividad
- Síntomas somáticos: cefalea, mialgias, debilidad, problema digestivos

**Síntomas negativos:**

- Anhedonia
- Aplanamiento afectivo, alogia, abulia
- Disfunción social y laboral
- Rendimiento interpersonal, académico o laboral bajo
- Alteración de la capacidad de abstracción y atención
- Apatía
- Empobrecimiento del lenguaje
- Respuestas emocionales bajas
- Afecto inapropiado, asociabilidad

Anhedonia: alteración de la capacidad para demostrar satisfacción y disminución de la capacidad para experimentar placer.

**Síntomas prodrómicos:** hasta 1 año antes del inicio de los síntomas psicóticos manifiestos. Presenta fenomenología de síndrome de desfrontalización; además, de la propia de otros lóbulos.

Cambios de la personalidad y sociales, retraimiento, irritabilidad, pasividad.

La esquizofrenia presenta clara fenomenología de síndrome de desfrontalización; además, de la propia de otros lóbulos:

- Trastorno del pensamiento
- Deterioro de la mentalización, la introspección y la cognición social
- Deterioro del juicio
- Alteración de la conducta y las emociones
- Deterioro cognitivo
- Deterioro leve de la memoria
- Déficit de de las funciones ejecutivas y de la atención
- Déficit de las memorias de trabajo y episódica
- Déficit de la percepción

**Pruebas de laboratorio específicas:** No

**Tratamiento curativo específico:** No

**Pronóstico:** Deterioro progresivo, baja funcionalidad

**Etiología:** múltiples estudios que involucran al lóbulo prefrontal; además de otros lóbulos y todo el *continuum* de magnitudes y tiempo ontogenético, desde la microescala de las neuronas y las sinapsis, pasando por la mesoescala de grupos neuronales y sus proyecciones, hasta la macroescala de regiones cerebrales y vías nerviosas y desde el neurodesarrollo [Van den Heuvel y Hulshoff, 2010a; Van den Heuvel et al., 2010b; Konopaske et al., 2006; Hagmann et al., 2010; Fuster, 2008; Sporns, 2011; Adams 2009; Kaplan, 2009]:

Factores genéticos y familiares

Infección viral

Diátesis-estrés (predisposición–vulnerabilidad)

**Factores biológicos:** pérdida o alteraciones de neuronas (piramidales y en candelabro, sustancia gris), alteración de neurotransmisores –neuroquímicas– (dopamina, serotonina, noradrenalina, Gaba, neuropéptidos, sustancia P, glutamato, acetilcolina), alteración del cuerpo calloso, síndrome de desconexión (sustancia blanca), asimetría cerebral, alteraciones de las células de la glía, alteraciones del metabolismo cerebral, alteraciones neurofisiológicas (electroencefalográficas y potenciales evocados), pérdida de engramas, alteraciones en la red del modo por defecto (default mode network) durante el estado de reposo, alteración del cíngulo, desconexión funcional generalizada entre las distintas regiones cerebrales, alteraciones en las redes cerebrales por análisis de grafos: organización jerárquica reducida, reducción del nivel de eficiencia global, organización y redes de «mundo pequeño» (small-world networks) preservadas o alteradas, mayores longitudes de vía (path lengths) específicas de nodo (mayor  $L$ ), fuerza de conectividad menor (connectivity strength), alteración de *hubs* prefrontales con reducción significativa de centralidad de intermediación (betweenness centrality), que implica menor funcionalidad, menor integración de la información y menor eficiencia.

## **ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (DEMENCIA)**

**Edad de presentación:** esporádico a partir de los 65 años

Familiar antes de los 40 años

**Fase preclínica:** variable, difícil de precisar. Se presenta con anterioridad de hasta 7 años o más a la fase clínica de la enfermedad, con déficit de la memoria y la atención.

**Síntomas y signos preclínicos:** presenta fenomenología de síndrome de desfrontalización; además de la propia de otros lóbulos.

- Alteración del juicio

- Cambios de la personalidad
- Conducta extraña
- Preocupación
- Alteración de las funciones ejecutivas
- Alteración del razonamiento abstracto
- Alteración de la planificación
- Alteración de la conducta, apatía

La Enfermedad de Alzheimer y las demencias en general presentan fenomenología de síndrome de desfrontalización; además del trastorno de la memoria y de la propia de otros lóbulos. Además de las anteriormente citadas, se presenta:

- Trastornos del afecto
- Acalculia
- Estereotipias
- Ansiedad y fobias
- Celotipia y desconfianza
- Paranoia

**Pruebas de laboratorio específicas:** No

**Tratamiento curativo específico:** No

**Pronóstico:** Deterioro progresivo, baja funcionalidad

**Etiología:** múltiples estudios que involucran al lóbulo prefrontal; además, del hipocampo y otros lóbulos y todo el *continuum* de magnitudes, desde la microescala de las neuronas y las sinapsis, pasando por la mesoescala de grupos neuronales y sus proyecciones, hasta la macroescala de regiones cerebrales y vías nerviosas [Van den Heuvel y Hulshoff, 2010a; Byrne et al., 2009; Jack et al., 2009; Hagmann et al., 2010; 2010; Fuster, 2008; Sporns, 2011; Adams 2009; Kaplan, 2009]:

Factores genéticos

**Factores biológicos:** pérdida o alteraciones de neuronas (piramidales e interneuronas, sustancia gris), alteración de neurotransmisores –neuroquímicas– (acetilcolina, serotonina, noradrenalina, Gaba, glutamato, dopamina, sustancia P), alteración del núcleo basal de Meynert (sustancia innominada), síndrome de desconexión (sustancia blanca), pérdida de engramas, alteraciones del metabolismo cerebral, alteraciones neurofisiológicas (electroencefalográficas), neurodegeneración por la formación de placas de  $\beta$ -amiloide y/o ovillos neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada, alteraciones en la red del modo por defecto (default mode network) durante el estado de reposo, alteraciones en las redes cerebrales por análisis de grafos: disminución de la integridad y la eficiencia de la red cerebral y del procesado de la información, disminución del agrupamiento global de la red, desorganización de redes de «mundo pequeño» (small-world networks), ataque especializado y alteración de *hubs*.

## **AUTISMO**

**Edad de presentación:** antes de los 3 años

**Fase premórbida:** variable, presente incluso desde el nacimiento.

**Síntomas y signos premórbidos:** presenta fenomenología de síndrome de desfrontalización.

Alteración de la interacción social, los bebés no expresan la sonrisa social o la postura anticipadora cuando un adulto se les aproxima para cogerlos.

- Menos llanto
- Indiferencia al medio
- Alteración del afecto

El autismo presenta clara fenomenología de síndrome de desfrontalización; además de la propia de otros lóbulos:

- Deterioro de la mentalización, la introspección y la cognición social
- Deterioro del juicio
- Deterioro cognitivo

- Déficit de de las funciones ejecutivas
- Alteración de la interacción social
- Alteración de las habilidades comunicativa y del lenguaje
- Patrones de conducta o intereses restringidos, repetitivos o estereotipados
- Alteración de la abstracción

**Pruebas de laboratorio específicas:** No  
**Tratamiento curativo específico:** No  
**Pronóstico:** Baja funcionalidad

**Etiología:** múltiples estudios que involucran al lóbulo prefrontal; además de otros lóbulos y todo el *continuum* de magnitudes y tiempo ontogenético, desde la microescala de las neuronas y las sinapsis, pasando por la mesoescala de grupos neuronales y sus proyecciones, hasta la macroescala de regiones cerebrales y vías nerviosas y desde el neurodesarrollo [Hagmann et al., 2010; Fuster, 2008; Sporns, 2011; Adams 2009; Kaplan, 2009]:

Factores genéticos

Infección viral

Factores perinatales e inmunitarios

**Factores biológicos:** pérdida o alteraciones de neuronas (sustancia gris), defectos de la migración, alteración de neurotransmisores (neuroquímicas), síndrome de desconexión (sustancia blanca), alteraciones neurofisiológicas (electroencefalográficas), pérdida de engramas, alteraciones en las redes cerebrales por análisis de grafos: organización y redes de «mundo pequeño» (small-world networks) alteradas y alteración de *hubs*.



## V. HIPÓTESIS

- (1) **El Lóbulo Prefrontal de la especie *Homo Sapiens* es complejidad: la Neuroanatomía del L.Pre-F no está esclarecida completamente, ni su relación con las funciones prefrontales o los síndromes de desfrontalización.**

Las funciones prefrontales de mayor nivel jerárquico, de más reciente evolución filogenética y exclusivas de la especie *Homo Sapiens*, como metacognición, mentalización, introspección y cognición social, localizadas en áreas de la corteza frontopolar; al igual que las demás funciones prefrontales, localizadas en diferentes áreas de este lóbulo, están conectadas a través de fibras prefrontoprefrontales comisurales callosas homotópicas, con una alta transferencia interhemisférica de información, que es energía electro-química a través del tiempo. Es prioritario el mapeamiento *in vivo*, más detallado y a través del tiempo ontogenético de los módulos o *hubs* que soportan estas funciones, al igual que el establecimiento de redes cerebrales y la determinación de la organización jerárquica y la eficiencia, la homeostasis funcional y la degeneración, los engramas y la eficacia sináptica a este nivel. Todo esto permitirá construir un *connectome* prefrontal estructural y funcional comprensivo que pueda explicar las funciones prefrontales y ayudar a resolver los diferentes síndromes de desfrontalización.

- (2) **La Terapia Cognitiva debe producir, a través del tiempo, cambios neuroanatómicos (estructurales) y neurofisiológicos (funcionales):** la terapia cognitiva como capacidad o posibilidad de cambio de pensamiento y comportamental y como tratamiento psiquiátrico para trastornos indicados y en combinación con el tratamiento farmacológico adecuado; debe producir cambios con una representación neurobiológica, cuyo sustrato son los engramas, la plasticidad, la eficacia sináptica y la eficiencia de la energía electro-química en el Lóbulo Prefrontal.

**La terapia cognitiva tiene un correlato en la Neuroanatomía de la especie *Homo Sapiens*.**

**«Mira ahora. Ahí todo el tiempo sin ti: y siempre estará,... »<sup>110</sup>**

---

<sup>110</sup> Joyce J. 1999 [1922]: 44. *Ulises*. Madrid: Cátedra.

## BIBLIOGRAFÍA

Afifi A, Bergman R. 2005. *Functional Neuroanatomy: Text and Atlas*. New York: Mc Graw-Hill.

Alivisatos A, Chun M, Church G, Greenspan R, Roukes M, Yuste R. 2012. The brain activity map project and the challenge of functional connectomics. *Neuron*. 74:970–974.

Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. 2010. *Ganong, Fisiología médica*. Madrid: Mc Graw-Hill.

Beck J. 2008 [1995]. *Terapia Cognitiva*. Barcelona: Gedisa.

Berlucchi G. 2012. Frontal callosal disconnection syndromes. *Cortex*. 48:36– 45.

Byrne U, Ross J, Faull R, Dragunow M. 2009. High-throughput quantification of Alzheimer's disease pathological markers in the post-mortem human brain. *Journal of Neuroscience Methods*. 176:298–309.

Cox S, Ferguson K, Royle N, et al. 2013. A systematic review of brain frontal lobe parcellation techniques in magnetic resonance imaging. *Brain Struct Funct*. DOI 10.1007/s00429-013-0527-5.

The online version of this article (doi:10.1007/s00429-013-0527-5). Published online: 10 march 2013.

Churchland P. 2007. Neurophilosophy: the early years and new directions. *Functional Neurology*. 22(4):185-195.

Damasio A. 1996. *El error de Descartes*. Barcelona: Crítica.

Darwin Ch. 1987 [1887]. *Autobiografía*. Barcelona: Alta Fulla.

Flores J, Ostrosky-Solís F. 2008. Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 8 (1):47–58.

Furukawa T, Watanabe N, Churchill R. 2006. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *British Journal of Psychiatry*. 188:305-312.

Fuster J. 2008. *The prefrontal cortex*. London: Academic Press.

Hagmann P, Sporns O, Cammoun L, et al. 2010. MR connectomics: Principles and challenges. *Journal of Neuroscience Methods*. 194:34–45.

Ibáñez C. 1998. Emerging themes in structural biology of neurotrophic factors. *Trends Neurosci.* 21:438–444.

Jack C, Lowe V, Weigand S, et al. 2009. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain.* 132:1355–65.

Kandel E, Schwartz J, Jessell T. 2000. *Principles of neural science.* New York: Mc Graw-Hill.

Konopaske GT, Sweet RA, Wu Q, Sampson A, Lewis DA. 2006. Regional specificity of chandelier neuron axon terminal alterations in schizophrenia. *Neuroscience.* 138:189–196

Nietzsche F. 2004 [1882]. *La Gaya Ciencia.* Buenos Aires: Gradifco.

Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. 2008. *The Human Central Nervous System.* Berlin: Springer.

Otte C. 2011. Cognitive behavioral therapy in anxiety disorders: current state of the evidence. *Dialogues in clinical neuroscience.* 13:413–421.

Parménides. 2007 [~2490 AP]. *Poema.* Madrid: Akal.

Petrides M, Tomaiuolo F, Yeterian E, Pandya D. 2012. The prefrontal cortex: Comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex.* 48:46–57.

Ropper A and Samuels M (Editores). 2009. *Adams and Victor's principles of neurology.* New York: Mc Graw-Hill.

Sadock B and Sadock V (Editores). 2009. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry.* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

Sporns O. 2011. *Networks of the brain.* Cambridge (MA): MIT Press.

Van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. 2010a. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology.* 20:519–534.

Van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE, Mandl R, et al. 2010b. Aberrant Frontal and Temporal Complex Network Structure in Schizophrenia: A Graph Theoretical Analysis. *Journal of Neuroscience.* 30(47):15915–15926

Vollmer G. 2005 [1975]. *Teoría evolucionista del conocimiento.* Granada: Comares.