

Javier Díaz-Leiva [1]
Javier Tirapu-Ustárroz [2]

Aproximación a un modelo neuropsicológico explicativo de los trastornos mentales basado en los síndromes de desconexión.

Mental Disorders and Disconnection Syndromes: an Approach from Neuropsychology.

Aproximação a um modelo neuropsicológico explicativo dos transtornos mentais baseado nas síndromes de desconexão.

[1] Psicólogo clínico. Unidad Docente Multiprofesional de Salud Mental de Navarra. ID C/ Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona (Navarra, España). ORCID ID/0000-0003-0359-8370

[2] Neuropsicólogo clínico y Director Científico de Fundación Argibide. C/ Iturrama, 7. E-31007 Pamplona (Navarra, España).

Correspondencia: Javier Tirapu Ustárroz. Fundación Argibide. Iturrama, 7. E-31007 Pamplona (Navarra). Teléfono: (0034) 948 266 511. E-mail: javitirapu@ono.com

RESUMEN

La neuropsicología clásica explica la conducta compleja como el resultado de la activación y transmisión de información entre diferentes áreas cerebrales. La desconexión de estas estructuras debido a la sección total o parcial de las vías nerviosas, ocasionaría déficits y trastornos que en ocasiones son similares a los producidos por lesiones focales en las estructuras mismas pero, en otros casos, muy diferentes.

La investigación actual mantiene abiertas importantes líneas de estudio sobre desconexiones en circuitos fronto-estriados y córtico-subcorticales en general, herederas tanto de la revisión de Geschwind sobre los síndromes de desconexión en animales y humanos como del relativo fracaso de las perspectivas localizacionistas en aislar correlatos cerebrales precisos y replicables

Traditional neuropsychology explains complex behavior as the result of the activation and transmission of information through different brain areas. Disconnection between structures due to the complete or partial section of nerve pathways would cause deficiencies and disorders which may be similar to those caused by focal injuries in the structures themselves, or very different from them.

Current research maintains important lines of study on front striatal and cortical-subcortical circuits generally. This research results from Geschwind's review on disconnection syndromes in animals and humans, and from the relative failure of localizationist approaches to isolate accurate and replicable brain correlates in entities such as schizophrenia, attention deficit/ hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder.

Introdução: A neuropsicologia clássica explica a conduta complexa como o resultado da ativação e transmissão de informação entre diferentes áreas cerebrais. A desconexão destas estruturas devido à divisão total ou parcial das vias nervosas, causaria déficits e transtornos que em ocasiões são similares aos produzidos por lesões focais nas próprias estruturas, e em outros casos muito diferentes.

Desenvolvimento: A investigação atual mantém abertas importantes linhas de estudo sobre desconexões em circuitos fronto-estriados e córtico-subcorticais em geral, herdadas da revisão de Geschwind sobre as síndromes de desconexão em animais e humanos e do fracasso relativo das perspectivas focais para isolar correlações cerebrais precisas e replicáveis em entidades como

en entidades como la esquizofrenia, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad y el trastorno obsesivo-compulsivo.

Se plantea la necesidad de superar el modelo clásico lesional –la desconexión como daño o sección de las vías nerviosas– y proponer una explicación teórica de los síndromes conductuales que, desde la neuropsicología, permita abarcar sus características de variabilidad intersituacional, intensidad diferencial y repercusión funcional.

Palabras clave: Síndromes de desconexión; Síndromes conductuales; Perspectiva vertical; Modelos jerárquico-funcionales; Integración funcional.

We propose a theoretical explanation from neuropsychology for the behavioral syndromes. This approach would allow us to cover the characteristics of situational variability, differential intensity, and functional repercussion of these syndromes.

Keywords: Disconnection syndromes; Behavioral syndromes; Vertical perspective; Hierarchical-functional models; Functional integration.

a esquizofrenia, o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e o transtorno obsessivo-compulsivo.

Conclusões: Apresentamos a necessidade de superar o modelo clássico lesional - a desconexão como dano ou divisão das vias nervosas- para propor uma explicação teórica às síndromes de condutas desde a neuropsicologia, que permita abarcar suas características de variabilidade intersituacional, intensidade diferencial e repercussão funcional.

Palavras-chave: Síndromes de desconexão; Síndromes de Conduta, Perspectiva vertical; Modelos hierárquico-funcionais; Integração funcional.

ABSTRACT

RESUMO

Declaración de intereses:

Los autores declaran que este estudio ha sido realizado en ausencia de relaciones comerciales o financieras con terceros que pudieran hacerles incurrir en un conflicto de interés.

El propósito de este artículo es revisar la relación entre las disfunciones conectivas fronto-subcorticales y córtico-corticales y los síndromes conductuales, para avanzar en un modelo neuropsicológico explicativo de los trastornos mentales basado en el funcionamiento del cerebro. Dejamos para un segundo artículo el análisis de las conexiones interhemisféricas o laterales, de gran importancia también para la comprensión de algunas condiciones mentales. El término “síndromes de desconexión” fue introducido por el neurólogo norteamericano Norman Geschwind, en su conocida revisión sobre los efectos conductuales de las desconexiones cerebrales [1,2]. Este autor, que recoge y asume la perspectiva lesional propia de la neuropsicología clásica, entendía que un síndrome de desconexión podía ser ocasionado por cualquier daño en la sustancia blanca que implicara la pérdida de asociaciones nerviosas entre dos estructuras. De esta manera, los síndromes “corticales” o “focales” se distinguían de los “síndromes de conducción”.

Aunque en el ámbito clínico, Goldstein en 1908 y Akelitis después describieron el síndrome de la mano ajena [3,4], el salto cualitativo en la comprensión histórica de los síndromes de desconexión vino de la mano de los trabajos de Ronald Myers y Roger Sperry [5,6]. Estos llevaron a cabo una serie de investigaciones a principios de la década de 1950, sobre los efectos de la sección del cuerpo calloso en gatos. Los investigadores controlaban el acceso separado de la información sensorial a cada hemisferio cerebral, con lo que podía demostrarse experimentalmente que cada uno tiene sus propios procesos de percepción, memoria y aprendizaje. Producto de estas investigaciones, los cirujanos Philip Vogel y Joseph Bogen, del Instituto de Tecnología de California, retomaron la práctica de la comisurotomía para el tratamiento de la epilepsia resistente, realizando entre 1961 y 1969 hasta 24 intervenciones. Sperry y su discípulo Michael Gazzaniga estudiaron estos casos, llegando a la categórica conclusión de que ambos hemisferios actúan “cada uno con memoria y voluntad propia, compitiendo por el control” [6,7]. Estos paradigmas evidenciaban que cada hemisferio tiene sus propias sensaciones, percepciones y recuerdos, que no son accesibles al otro hemisferio.

En lo que respecta a las teorías de la organización cerebral que sustentan el estudio de las disfunciones conectivas en el cerebro humano, fue posiblemente

Hughlings-Jackson el primero en desarrollar un modelo jerárquico funcional del encéfalo. Para este autor, las funciones superiores como el habla, la atención y la memoria tenían necesariamente que estar *distribuidas* en amplias áreas cerebrales, postura que sugiere que no hay función sin interconexión. Estas ideas fueron magistralmente recogidas y desarrolladas por Luria, quien argumentaba la existencia de un *principio vertical* de organización cerebral [8]. Según este principio, las conexiones existentes entre las áreas corticales y las formaciones inferiores subyacentes debían servir para explicar la influencia del neocórtex sobre las estructuras que regulan el estado general de activación y las funciones básicas de supervivencia. De este modo se destacaban los principios distintivos de los lóbulos frontales, y especialmente de la región prefrontal en cuanto área “reguladora”, “verificadora” o “formadora de intenciones”. Estos principios son: a) la organización de “arriba a abajo” -desde las zonas de integración terciaria a las zonas motoras primarias-; (b) la inespecificidad modular o de respuesta y; (c) la abundancia de vías de interconexión tanto con niveles inferiores del cerebro – particularmente el tálamo y los cuerpos estriados- como con áreas extensas de los lóbulos temporales, parietales y con el cerebelo.

Este principio organizativo sirvió de fundamento teórico para el caso clínico que Elkhonon Goldberg, discípulo de Luria, publicó en 1989 conceptualizando el *síndrome de desconexión reticulofrontal* [9]. El paciente manifestaba cambios de humor abruptos, dificultades en el control de impulsos, inadecuación social y dependencia de campo -entre otras manifestaciones frontales- sin que la neuroimagen revelara lesión alguna en dicha región cerebral. Cuando se exploraron, con la mayor resolución posible, las regiones subcorticales y mediales se halló una lesión en el área tegmental ventral del mesencéfalo.

Desarrollo

1.- Síndromes de desconexión y trastornos mentales: el papel de las conexiones fronto-subcorticales

En su obra *El cerebro ejecutivo*, Goldberg hace referencia a “los frágiles lóbulos frontales” para referirse a cierta vulnerabilidad biológica de los mismos, por su posición de “cuello de botella” o punto de convergencia de las vías nerviosas [10]. Debido a la riqueza de sus conexiones, cualquier lesión en el cerebro puede afectar

secundariamente a los lóbulos frontales, circunstancia que explicaría la prevalencia de los síndromes disejecutivos y apático-abúlicos en los pacientes con daño cerebral no frontal. El estudio de las conexiones fronto-subcorticales ha resultado revelador para explicar estos fenómenos, en relación a los cuadros neuropsiquiátricos más comunes.

1.1 Conexiones mesocorticales

La hipótesis del neurodesarrollo lleva años desarrollando una teoría de la esquizofrenia como el producto de una lesión temprana en las vías dopaminérgicas mesocorticales, que generaría efectos distales en forma de hipofrontalidad [11]. Esto explicaría el fracaso de las áreas prefrontales –los “directores de orquesta” de Goldberg- para inhibir la sobreactivación dopaminérgica de los cuerpos estriados en situaciones de sobrecarga emocional, desencadenando los síntomas positivos [12]. Esta elegante hipótesis, recogida en los trabajos de Weinberger, dio lugar a numerosos paradigmas de investigación de las conexiones fronto-subcorticales en la esquizofrenia.

Hay estudios que muestran que la estimulación electrofisiológica del córtex prefrontal en ratas de

laboratorio puede inhibir la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, principal aferencia de la vía mesolímbica [13,14].

Alternativamente, se ha podido demostrar que tanto la actividad de las neuronas piramidales glutamatérgicas del córtex prefrontal dorsolateral (CPDL) como de las interneuronas GABA se halla modulada por los inputs dopaminérgicos procedentes del mesencéfalo ventral [15]. La reducción de estos inputs y la subsecuente inactivación de los receptores D1 del CPDL, podrían ser la base de las disfunciones en la memoria de trabajo de los sujetos con esquizofrenia, que muestran -de forma un tanto paradójica- una actividad prefrontal incrementada pero poco eficaz en tareas de baja dificultad y una hipoactivación en esta misma región cuando se les expone a solucionar tareas de alta dificultad.

Se ha barajado también como hipótesis causal de la esquizofrenia una alteración primaria de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), cuyas consecuencias serían: (a) la liberación tóxica de glutamato desde las neuronas excitadoras sobre los receptores no-NMDA; y (b) la interrupción de los mecanismos de regulación gabaérgicos sobre el núcleo accumbens [16]. La evidencia parece señalar que no habría una reducción total de neuronas en el CPDL producto de la neurotoxicidad glutamatérgica, pero sí una apreciable reducción de espinas dendríticas y de axones terminales en el espacio intersináptico. Las relaciones entre esta cascada de procesos, la poda dendrítica en el cerebro adolescente y la hipofunción frontal que reportan los estudios con neuroimagen funcional, es todavía una incógnita.

1.2 Circuitos fronto-estriado-talámicos

El papel de las conexiones fronto-estriales, así como sus derivaciones talámicas, es uno de los hallazgos más replicados en los modelos neuropsicológicos que tratan de explicar los trastornos mentales. El globo pálido proyecta al núcleo ventrolateral y ventral anterior del tálamo, que a su vez proyecta sobre los lóbulos frontales creando un anillo multisináptico estriado-pálido-tálamo-cortical [17]. Por otro lado, la cabeza del núcleo caudado recibe la mayor parte de sus inputs del CPDL, razón por la que la interrupción de sus vías de conexión provoca síndromes abúlicos severos. La afectación de estos circuitos explica, por ejemplo, la frecuente asociación encontrada entre la enfermedad de Parkinson, la Corea de Huntington y otras

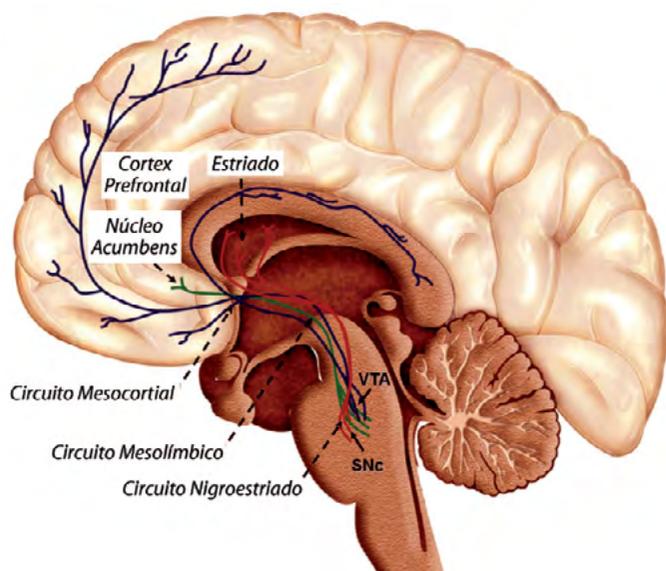


Figura 1. Vías dopaminérgicas en el cerebro humano.

condiciones neurológicas que cursan con disfunción de los ganglios basales, así como la afectación de funciones ejecutivas que se observa en estas patologías [18].

Algunos de los cuadros más relacionados con la afectación de los núcleos grises basales y sus conexiones con áreas prefrontales, son los trastornos del espectro obsesivo-compulsivo (TOC). En este caso, la hipótesis más plausible habla de una hiperactivación de las vías motoras y cognitivas del estriado -caudado y putamen- que no pueden ejercer su papel regulador sobre las funciones mentales. Esta sería una condición común a los trastornos por tics. En un reciente estudio del grupo del neurocientífico Adam Aron, se investigó el papel del núcleo subtalámico (STN) en el "sistema de frenado cognitivo", que facilita la interrupción de los procesos de la memoria de trabajo ante estímulos distractores de suficiente intensidad. Una vía directa prefrontal-

STN activa a su vez el globo pálido interno, que inhibe en ese momento la vía tálamo-cortical, interrumpiendo el flujo mental [19]. Una desconexión en cualquiera de los eslabones de la cadena tendría, por tanto, el mismo efecto que una lesión subtalámica: síntomas motores parkinsonianos y pensamientos obsesivos.

En cuanto a la esquizofrenia, se ha constatado que la alteración de los circuitos fronto-estriados induce la liberación de dopamina en el estriado ventral, regulando a la baja los receptores D2/3 ya en fases prodrómicas. Estos resultados han sido replicados en adolescentes con primeros episodios y sin medicación antipsicótica [20]. Otros autores han podido demostrar, mediante imagen por resonancia magnética, tensor de difusión y morfometría basada en vóxel, desconexiones más allá de las mencionadas entre el CPDL y la cabeza del núcleo caudado; en concreto, habría menor conectividad

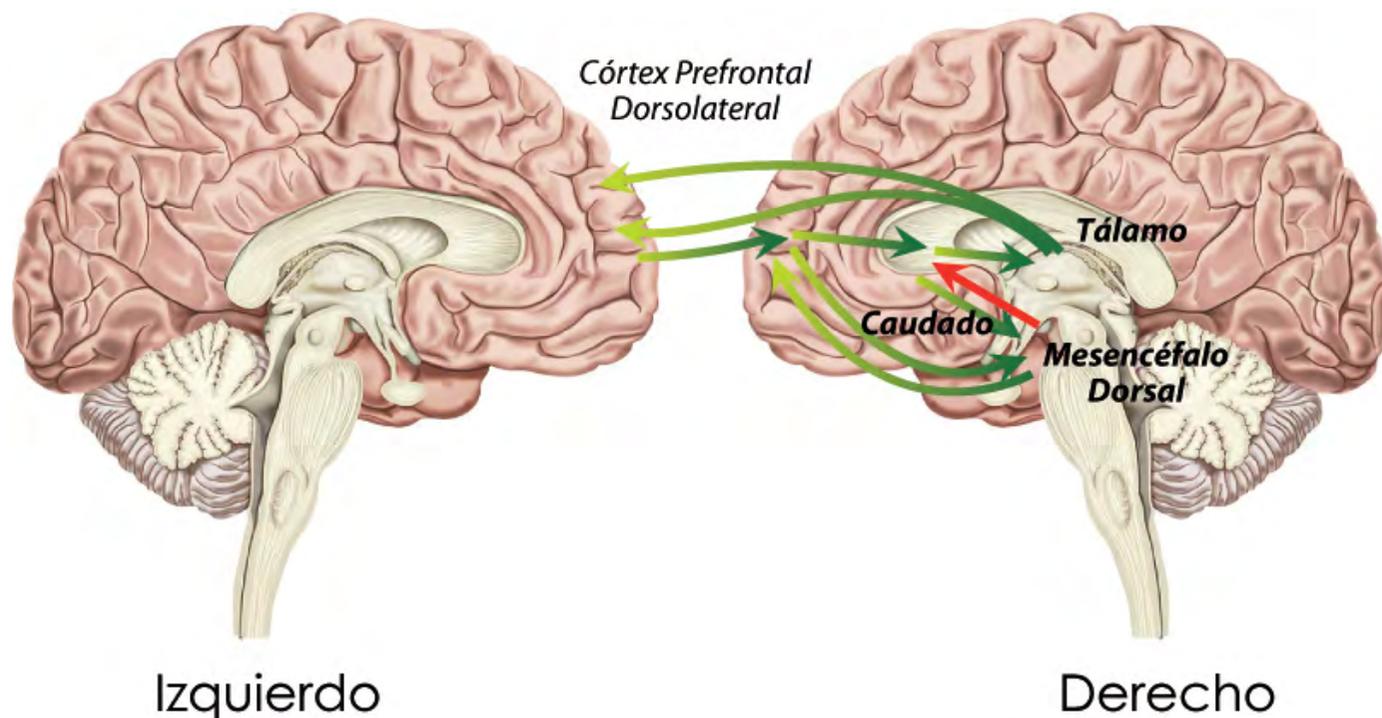


Figura 2. Circuitos córtico-estriado-talámicos, visión esquemática.

del estriado con el córtex orbitofrontal bilateral y medial izquierdo, el complejo hipocámpico izquierdo y el córtex cingulado anterior derecho [21].

En lo que respecta al tálamo, su afectación es frecuente que ocasione enlentecimiento electroencefalográfico remoto, además de las manifestaciones conductuales prototípicas de las lesiones orbitofrontales como empobrecimiento del razonamiento y el juicio e inadecuación social. Un estudio reciente constató, en un subgrupo de sujetos testados como de alto riesgo para desarrollar psicosis, patrones generalizados de hipoconectividad entre el tálamo dorsomedial, el córtex prefrontal y el cerebelo, así como un inesperado patrón de hiperconectividad con áreas sensorio-motoras, más prominente en los sujetos que desarrollaron posteriormente cuadros psicóticos completos [22]. Estos hallazgos sugieren la existencia de un sistema compartido tálamo-cortical, probablemente dependiente de los receptores NMDA y su efecto sobre el balance excitatorio-inhibitorio del tálamo.

1.3 Circuitos frontolímbicos

El complejo hipocámpico-entorrinal y la amígdala guardan estrechas y sólidas conexiones con áreas mediales y ventrales del córtex prefrontal; por ejemplo, el circuito orbitofrontal conecta con el complejo entorrinal y la amígdala. Menos prominentes, pero bien establecidas, son las conexiones entre el córtex prefrontal dorsolateral (CPDL) y el hipocampo posterior [17]. A este respecto, el papel del córtex cingulado anterior (CCA) como estructura intermedia entre el sistema límbico y la región prefrontal, es esencial para explicar la integración de los circuitos frontolímbicos. Esta estructura se divide en tres áreas –dorsal, ventral y rostral– según criterios anatómico-funcionales. Los estudios con resonancia magnética funcional muestran que la división dorsal se activa ante tareas puramente cognitivas, como aquellas que producen conflicto entre opciones de respuesta (tipo paradigma Stroop). La subdivisión rostral está situada entre las áreas dorsal y ventral y representa la unidad paralímbica integradora de los inputs cognitivos y emocionales, hasta el punto de que se ha podido demostrar su papel en tareas que implican la existencia de conflicto emocional [23]. En psicopatología, se ha podido establecer que los sujetos que responden mejor a los tratamientos farmacológicos y de privación del

sueño para la depresión mayor unipolar, muestran una hiperactivación previa del CCA rostral respecto al grupo de sujetos que no responden a los tratamientos [24]. Resultados similares se han encontrado en el TOC, donde la hiperactivación metabólica previa podría ser un predictor de buena respuesta a la psicoterapia, aunque implicando también al córtex orbitofrontal [25]. En definitiva, los estudios vienen a corroborar lo que hace mucho se conocía: el papel del CCA en el comportamiento humano es tal que su disfunción, de hecho, provoca una combinación compleja de síntomas comportamentales, emocionales y cognitivos, más allá del clásico “mutismo acinético” de los pacientes con lesiones cingulares focales.

Lo cierto es que hoy reconocemos a las regiones paralímbicas, y sus conexiones frontales, como las responsables últimas de la integración de las sensaciones viscerales con la experiencia previa. El equipo de Lipska y Weinberger demostró que una anomalía temprana en el hipocampo de las ratas provocaba una desorganización secundaria de las aferencias dopaminérgicas frontales, con espacios sinápticos reducidos entre las neuronas piramidales [26]. En modelos humanos, Meyer-Lindenberg revisó diversos estudios que muestran la

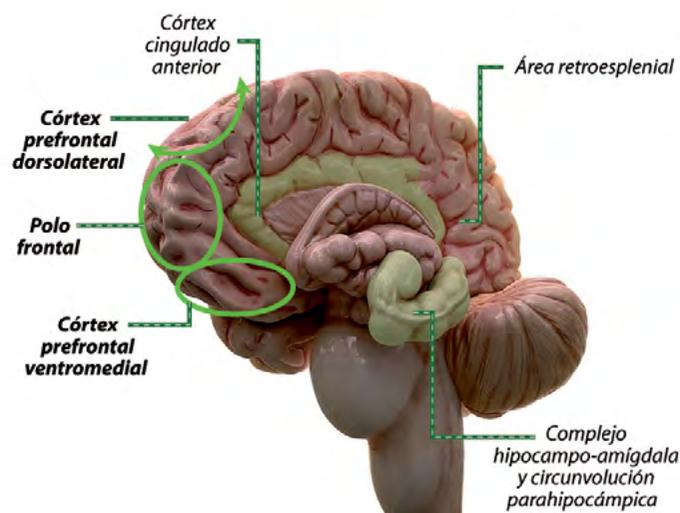


Figura 3. El sistema córtico límbico en el cerebro humano.

reducción de hipocampo, amígdala y CCA en primeros episodios psicóticos y en familiares de primer grado, con efectos diferidos en CPDL izquierdo y giro temporal superior en aquellos casos en que la esquizofrenia se establece y cronifica [27]. De nuevo, es difícil concluir sobre la etiología de estos déficits, pero la poda dendrítica de las neuronas del CPDL durante la adolescencia podría estar relacionada con daños hipocampales secundarios a alteraciones obstétricas, al ser esta una estructura muy sensible al daño hipóxico. El complejo hipocampal –cuerno de Amón, giro dentado, subiculum, corteza entorrinal, corteza perirrinal y giro parahipocampal- ha sido también relacionado con los síntomas positivos de la esquizofrenia desde modelos cognitivos clásicos basados en paradigmas de aprendizaje animal [28].

En lo que respecta a la amígdala, se sabe que su disfunción interfiere con el recuerdo implícito de las respuestas autonómicas corporales a los estímulos –especialmente los amenazantes- sin afectar a los recuerdos explícitos, más relacionados con el hipocampo. El mapa emocional incongruente resultante de las desconexiones amigdalinas puede manifestarse en un amplio espectro de condiciones médicas donde la distorsión de la realidad es la tónica, desde psicosis agudas a estados disociativos como los descritos en la epilepsia del lóbulo temporal.

Hasta aquí la perspectiva vertical, que independientemente de la condición psiquiátrica que consideremos, comparte el mismo mecanismo explicativo: la inhibición, o más bien la ausencia de inhibición, del córtex prefrontal sobre los niveles inferiores límbicos y paralímbicos. Un metanálisis reciente sobre el TOC y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), que revisa los estudios de neuroimagen funcional y volumetría de más de 1.800 pacientes y un número equivalente de controles, concluye que ambos trastornos comparten déficits inhibitorios en las vías fronto-estriadas [29]. La neuroanatomía apoya este rasgo funcional común: la conectividad

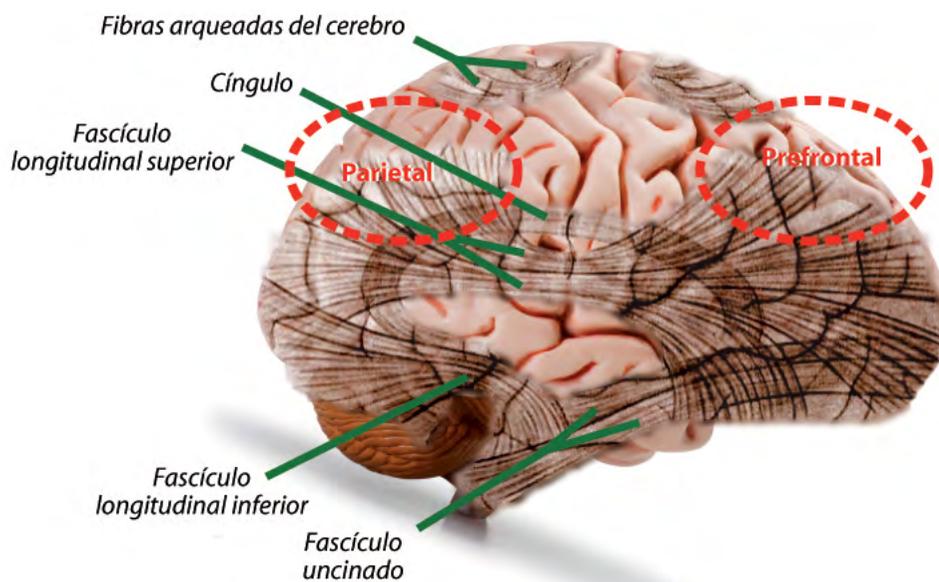
abajo-arriba es más profusa y se desarrolla antes, por lo que la influencia de los “directores de orquesta” para inhibir las emociones desbordantes es, cuanto menos, limitada. En otras palabras, la función principal de la corteza cerebral no es “producir” la conducta, sino más bien inhibirla.

2.- Las redes de conexión cortico-corticales

La perspectiva vertical desarrollada en el punto anterior no es la única aproximación a los síndromes conductuales desde los modelos de desconexión. Tan importante como aquella, es la que toma como objeto de estudio las complejas redes de interconexión existente en la corteza cerebral humana y cuyo principio funcional, como veremos, es la integración a distintos niveles de la información disponible.

2.1 Las conexiones fronto-parietales

Conforman una red cortico-cortical distribuida de gran importancia en el sistema atencional, que une los lóbulos frontales con las regiones parietales posteriores a través del fascículo longitudinal superior. El córtex parietal posterior ejerce la representación perceptual del espacio



[Figura 4: Fibras de asociación antero-posterior y conexiones fronto-parietales]

circundante al individuo, seleccionando los objetivos atencionales mediante mecanismos de conexión-desconexión. Corresponde al CPDL el mantenimiento –o supresión- del foco atencional y su encaje en el discurrir de la experiencia presente. De este modo, se trataría de una red que integra mecanismos de alerta y orientación con mecanismos de control ejecutivo [30].

En el caso de trastornos como el TDAH, se estudia el papel de las conexiones corticales anteroposteriores como complemento a las explicaciones verticales más clásicas. Los trabajos de Nakamura muestran cómo el córtex prefrontal activa el sistema lector dorsal, de modo que la lectura se ve facilitada o interferida por las habilidades atencionales [31].

Desde una perspectiva general, el modelo atencional de Posner y Petersen, aunque eminentemente cognitivo, nos permite diferenciar los casos negligentes puros de los que implican disfunción en la memoria de trabajo. Esto a su vez explica fenómenos conductuales como la “apraxia magnética”, hoy más conocida como “síndrome de dependencia ambiental”: estados en los que al sujeto le resulta imposible sustraer su atención de los estímulos inmediatos y redirigir el foco atencional, o bien aquellos en los que se mantienen patrones conductuales rígidos y perseverativos. En este punto, cabe recordar una de las ideas clave de los trabajos de Goldman-Rakic, quien afirmaba que -en contraste con las áreas subcorticales y corticales posteriores- el córtex prefrontal se activa de forma prácticamente independiente a la naturaleza de la tarea y a las características físicas del estímulo, destacando su papel en el inicio y programación de las órdenes motoras [32]. Una desconexión derecha de la red cortical frontoparietal afectaría por tanto a la integración de los procesos de orientación y atención voluntaria, generando patrones de desorganización conductual. En esta línea, los contrastados déficits en habilidades visoespaciales y visoconstructivas encontrados en pacientes con TOC, parecen relacionarse con un “apagón funcional” en áreas parietooccipitales derechas [33].

Hablando de condiciones mentales más deterioradas o bizarras, Lhermitte analiza las conductas de utilización, las ecolalias y las ecopraxias como manifestaciones de liberación frontal: se elicitarían en regiones parietotemporales posteriores en respuesta al medio, sin un “freno cortical” que ordene y dé sentido a la conducta [34,35].

2.2 La red de integración parietotemporal

Existe una extensión de la red frontoparietal hacia regiones temporales, así como una red ventral que uniría la corteza frontal inferior con la unión temporoparietal. Esta red no participaría en la generación o el mantenimiento de los sets atencionales ni tampoco en el procesamiento visoespacial, pero sí en la evaluación de la novedad de los estímulos en base a sus características físicas y su significado emocional. En cuanto a su extremo posterior, estaría formada por el área de Wernicke, el giro temporal medial, el giro angular y el giro supramarginal. Este gran nodo multimodal, también llamado encrucijada parieto-temporo-occipital (TPJ), contiene enlaces que permiten la integración de la información sensorial con la correspondiente al esquema corporal y la localización del sujeto, así como el sostén –en el hemisferio dominante- de la memoria gestual, el lenguaje comprensivo y el cálculo [36]. El estudio de las demencias, y en especial de las variantes parietales de la enfermedad de Alzheimer, revelan que la degeneración en este área no altera ninguna de las funciones sensoriales primarias, como tampoco la memoria ni la capacidad de introspección de los sujetos. Lo que se afecta es la capacidad para asociar la percepción del objeto al conocimiento disponible sobre el mismo (gnosia), a su uso gestual (praxia) y a su significado lingüístico convencional [37].

Más allá de las evidentes repercusiones que una lesión en la TPJ tiene en la integración general de las funciones superiores, este área ha sido asociada a manifestaciones psiquiátricas variadas. Desde posiciones más cognitivas, el área de Wernicke no es tanto el repositorio del “lexicón mental” como el nodo que integra la representación sensorial de las palabras con las asociaciones simbólicas de segundo orden que le dan significado. Es por esta razón que la afasia sensorial se asocia no sólo con el habla, sino con la comprensión general de cualquier código simbólico y la expresión de los pensamientos en unidades de significado; evidentemente, la participación de la red que une el córtex frontal inferior con estas áreas tiene que tener un papel relevante en el ajuste discursivo del sujeto. Por lo demás, las alteraciones del estado de ánimo son frecuentes en los pacientes con afasia de Wernicke, con alteraciones que van desde el descontrol de la ira a estados delirantes más o menos permanentes. En el caso de las disfunciones parietotemporales

derechas, sabemos que se han asociado a perturbaciones de la motivación y la autoconciencia, en especial la anosognosia y la indiferencia por el propio estado. Todas estas manifestaciones conductuales podrían reflejar una disrupción, a nivel de la encrucijada, de las complejas interacciones sensorio-límbicas [17].

2.3 Las redes de integración prefrontal

El córtex prefrontal puede definirse como el gran nodo de confluencia de dos ejes funcionales: un “eje analítico” dedicado al mantenimiento de la atención, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas –con epicentros transmodales en prefrontal dorsomedial, parietal posterior y resto de áreas sensoriales- y un “eje cálido” para el comportamiento y la integración emocional –centrado en el córtex orbitofrontal y regiones paralímbicas-. Su papel es tan importante, que se le considera el garante de la continuidad de la vida mental. Para Joaquín Fuster, su papel último es la estructuración temporal de la conducta, integrando la experiencia pasada con la presente y proyectando las decisiones del sujeto hacia el futuro, mediante la planificación para la acción [38]. Esta última idea merece ser completada con otra gran dimensión o atributo humano, como es la autoconciencia. El concepto de conciencia extendida de Damasio nos remite a una conciencia que accede al pasado y se proyecta al futuro, situando al organismo en un punto de su continuo biográfico [39]. Stuss llega en cierto modo a la misma conclusión respecto a lo que él llama la “conciencia frontal”, añadiendo la capacidad autorreflexiva y, por ende, la conciencia de los propios déficits [40]. Para este autor, parece evidente la posibilidad de fraccionamiento de la conciencia en relación a las conexiones que establece el prefrontal con otras regiones neocorticales: son bien conocidas de los clínicos las dificultades que pueden darse en las intervenciones psicoterapéuticas, cuando confluyen la falta de conciencia de los déficits con la ausencia aparente de un hilo episódico conductor en el discurso del sujeto. Hablamos, por ejemplo, de casos como los del trastorno de estrés agudo o postraumático, estados fóbico-ansiosos descompensados o trastornos psicóticos donde las experiencias personales, aún las cotidianas, provocan desequilibrios y rupturas con la realidad que comprometen la integridad psíquica.

Por lo demás, la psicología en general, y la neuropsicología en particular, deben parte de su corpus

teórico al conocimiento de las demencias, en especial de la enfermedad de Alzheimer y de la demencia frontotemporal en su variante conductual [41]. Una de las analogías más célebres de la neuropsicología, que ha permitido comprender mejor el papel del córtex prefrontal en los síndromes conductuales, es la que se establece entre esta última forma de demencia y la esquizofrenia. Síntomas como el aplanamiento afectivo, el estado apático-abúlico, el empobrecimiento general del pensamiento y del juicio, la negligencia en el cuidado personal y el aislamiento social se dan en ambos trastornos, con la única diferencia de la expresión temporal de los mismos, evidentemente más temprana en el caso de la esquizofrenia. Este espectro de síntomas puede a veces tomar la forma de un comportamiento impulsivo, desinhibido y ajeno a las convenciones sociales cuando afecta a regiones orbitofrontales. Harciarek y Goldberg se preguntan por la expresión común –aunque tal vez asimétrica- de determinados genes en aquellas regiones cerebrales más implicadas en los dos síndromes: el córtex prefrontal y el lóbulo temporal anterior [42]. Hay que recordar, en todo caso, que las explicaciones *corticocéntricas* de la esquizofrenia están siendo revisadas conforme aumenta la evidencia en favor de los modelos conectivos: por ejemplo, la atrofia en torno a las astas frontales de los ventrículos laterales es, en realidad, una pérdida de sustancia blanca. Las nuevas medidas de volumetría e imágenes con tensor de difusión revelan pérdidas adicionales moderadas a severas en cuerpo calloso, región mesencefálica, cápsula interna, cíngulo anterior y cerebelo [43]. Todas ellas representan, como sabemos, regiones de interconexión más o menos directa con el córtex prefrontal que explicarían tanto la expresión comportamental de los síntomas, como la afectación cognitiva resultante y asociada al córtex prefrontal dorsolateral.

Conclusiones

Hacia la superación del modelo estructural

Hemos revisado algunos estudios sobre las manifestaciones conductuales de la desinhibición de estructuras límbicas o subcorticales “inferiores”, así como aquellos que muestran el papel de las redes de integración anteroposteriores. Estas perspectivas, no obstante, presentan una limitación de base que es común

a casi todos los estudios revisados: la extrapolación de los hallazgos obtenidos en modelos lesionales para explicar síndromes comportamentales que se caracterizan, precisamente, por su fluctuabilidad y relativa inconsistencia fenomenológica. Es decir: una persona con TOC no presenta siempre manifestaciones mórbidas como las que describe el trastorno. Tampoco un sujeto con TDAH. O, al menos, su presentación variará intersituacionalmente en intensidad y repercusión funcional. Esta variabilidad neurocognitiva se hace especialmente evidente cuando lo que se afectan son las funciones ejecutivas y la capacidad para rendir al nivel que se considera adecuado en la vida cotidiana, sin que aparezca una afectación grosera de las funciones motoras o del lenguaje [44]. Por ejemplo, en determinados casos de esquizofrenia –subtipo paranoide con debut tardío y reactivo, buena respuesta a neurolépticos, síntomas negativos atenuados- sabemos que el pronóstico es más favorable que el sugerido por los modelos estructurales. En muchos casos, la búsqueda de marcadores neurobiológicos específicos de los trastornos mentales ha resultado, a todas luces, imprecisa. La pregunta que nos hacemos en este punto es sencilla de formular, pero compleja de responder: ¿Disponemos de modelos neuropsicológicos explicativos para los trastornos que denominamos “funcionales”? Esta pregunta invalida la perspectiva vertical y anteroposterior como aproximaciones únicas al estudio de los trastornos mentales, a la vez que nos invita a profundizar en perspectivas más integradoras. El estudio de las conexiones interhemisféricas y de los “fallos” en los procesos evolutivos de lateralización y diferenciación cerebral, que abordaremos en un posterior artículo, va en esta misma línea.

Ahora en cambio nos interesa recuperar los modelos de organización cortical planteados por Luria, quien trataba de buscar respuesta al problema de la integración (*binding problem*): ¿cómo se combinan las sensaciones de las áreas receptoras visual, auditiva, propioceptiva y táctil en una imagen coherente y estable? [45]. Para Luria, la solución al problema se encontraba en las áreas de asociación terciaria de cada unidad funcional, responsables del trabajo coordinado de las unidades inferiores. Esta propuesta resultó sumamente útil para explicar los fenómenos agnósicos como desconexiones entre áreas unimodales y heteromodales. En el caso de las funciones de “programación, regulación y verificación

de la realidad”, esto es, el área integradora de las formas más complejas de comportamiento humano, Luria la situaba en la división prefrontal, o córtex frontal granular [8]. El problema de esta propuesta es que no parece existir un centro cortical superior que reciba aferencias de todas las modalidades sensoriales, ni siquiera el córtex prefrontal. Esta misma preocupación llevó a Francis Crick a postular, como solución al “problema de enlace”, que cualquier objeto del campo visual se representaría por el disparo coordinado y simultáneo de un conjunto de neuronas, a una frecuencia estimada de entre 40 y 70 hercios [46]. Cuando aludimos a funciones superiores de alta complejidad –como son la cognición social o la autoconciencia- el problema de enlace se torna más difícil de resolver y hemos de adoptar una posición analítica más distal, que nos permita reflexionar sobre las propiedades emergentes del sistema: la experiencia consciente es integrada –no puede subdividirse- y se encuentra altamente diferenciada [47]. Las soluciones provisionales nos remiten, de nuevo, a posturas conexionistas jerárquicas, de las cuales las más aceptadas hablan de redes intracorticales distribuidas en subgrupos regionales. Solo bajo este principio –jerárquico para garantizar la integración superior, pero distribuido por evidencia anatómica- pueden estas áreas, dispuestas como los nodos de un gran sistema de redes, ejercer la representación “material” de las funciones superiores emergentes, desde la percepción visual a la conciencia de uno mismo [48].

Mesulam denominó a estos nodos o regiones convergentes del cerebro “los componentes heteromodales del isocórtex de asociación”, conformados por neuronas que responden a estimulación variada y motivacionalmente relevante y distribuidas en el córtex prefrontal, el córtex parietal posterior, el córtex temporal lateral y anterior y las divisiones paralímbicas [17]. Un funcionamiento inadecuado de las conexiones entre ellas –no necesariamente producto de lesiones identificables- daría lugar a una *des-integración* funcional, término aplicable a los cuadros que cursan con desorganización del comportamiento, desde los trastornos mentales graves a los cuadros demenciales. En base a esto, podemos entender al gran sistema de redes como el soporte de los procesos emergentes que resultan en la cognición y la conciencia humanas. Y algo que nos revela su estudio –en respuesta al problema de enlace- es que

su activación diferencial tiene que venir determinada por funciones probabilísticas, de manera que los cambios – externos o internos- en el contexto del sujeto alterarían la forma en que la actividad de un grupo neural correlaciona temporalmente con la actividad de otro grupo [49]. Los nodos pueden estar funcionalmente relacionados o pertenecer a subgrupos diferentes, pero sólo un rápido juego asociación-disociación de *clusters* neurales distribuidos y paralelos, explica los fenómenos selectivos de “apagado” o “encendido” de ciertos comportamientos.

Creemos que estas teorías, todavía en construcción y pendientes de verificación mediante las nuevas pruebas de neuroimagen y análisis volumétrico, van a aportar mucho a la comprensión de los trastornos psiquiátricos. En cualquier caso, la postura explicativa más adecuada será siempre aquella que respete o se acerque más a la “plausibilidad biológica” que exige el estudio de un órgano como el cerebro. La adopción de modelos de funcionamiento en redes integradas, con propiedades dinámicas que van más allá de los modelos lesionales clásicos, es en nuestra opinión una opción plausible para afrontar el estudio neurocientífico de la conducta anormal, desde la comprensión del funcionamiento cerebral normal. 

Received: 19/03/2017
Accepted: 05/05/2017

REFERENCIAS

- [1] Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain* 1965; 88: 2, 237–94.
- [2] Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain* 1965; 88: 3, 585–644.
- [3] Goldstein K. Zuh Lehre der motorischen Apraxia. *J fur Psychol und Neurol* 1908; 11: 169–187.
- [4] Akelitis K. Studies on the corpus callosum. IV. Diagnostic dyspraxia in epileptics following partial and complete section of the corpus callosum. *Am J Psychiatry* 1945; 101: 594–99.
- [5] Myers RE. Functions of the corpus callosum in interocular transfer. *Brain* 1956; 57: 358–63.
- [6] Sperry RW. Lateral specialization in the surgically separated hemispheres. In F. O. Schmi FO, Worden FG, eds. *Neuroscience: Third Study Program*. Cambridge MA: MIT Press; 1974.
- [7] Gazzaniga MS, Sperry RW. Language after section of the cerebral commissures. *Brain* 1967; 90: 1, 131–48.
- [8] Luria AR. *The working brain: An introduction to neuropsychology*. New York: Basic Books; 1976.
- [9] Goldberg E, Bilder RM, Hughes JE, Antin SP, Mattis S. A reticulo-frontal disconnection syndrome. *Cortex* 1989; 25: 4, 687–95.
- [10] Goldberg E. *The executive brain: frontal lobes and the civilized mind*. New York: Oxford University Press; 2002.
- [11] Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 7, 660–9.
- [12] Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HM, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 4, 1279–84.
- [13] Jackson ME, Frost AS, Moghaddam B. Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem* 2001; 78: 4, 920–3.
- [14] Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. *Nat Med* 2006; 12: 9, 1016–22.
- [15] Goldman-Rakic P, Castner T, Svensson L, Siever, Williams G. Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 1, 3–16.
- [16] Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 22, 8467–72.
- [17] Mesulam M. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. New York: Oxford University Press; 2000.
- [18] Arnedo-Montoro M, Bembibre-Serrano J, Triviño-Mosquera M. *Neuropsicología a través de casos clínicos*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
- [19] Wessel JR, Jenkinson N, Brittain JS, Voets SE, Aziz T, Aron AR. Surprise disrupts cognition via a fronto-basal ganglia suppressive mechanism. *Nat Commun* 2016; 18: 7, 11195.
- [20] Horga G, Cassidy C, Xu X, Ai E. Dopamine-related disruption of functional topography of striatal connections in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 8, 862–70.
- [21] James A, Joyce E, Lunn D, Hough M, Kenny L, Ghataorhe P, et al. Abnormal frontostriatal connectivity in adolescent-onset schizophrenia and its relationship to cognitive functioning. *Eur Psychiatry* 2016; 35: 32–8.
- [22] Anticevic A, Haut K, Murray JD, Repovs G, Yang GJ, Diehl C, et al. Association of thalamic dysconnectivity and conversion to psychosis in youth and young adults at elevated clinical risk. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 9, 882.
- [23] Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004; 303: 5660, 1023–26.
- [24] Saxena S, Brody AL, Ho ML, Narineh-Zohrabi B, Karron-Maidment MB, Lewis-Baxter MR. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 3.

- [25]Etkin A, Pittenger C, Polan HJ, Kandel ER. Toward a neurobiology of psychotherapy: basic science and clinical applications. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 2, 145–58.
- [26]Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1, 135–44.
- [27]Meyer-Lindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature* 2010; 468: 7321, 194–202.
- [28]Hemsley DR. The development of a cognitive model of schizophrenia: placing it in context. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 6, 977–88.
- [29]Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J, et al. Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 8, 815.
- [30]Posner M, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 1, 25–42.
- [31]Nakamura K, Dehaene S, Jobert A, Le Bihan D, Kouider S. Subliminal convergence of kanji and kana words: further evidence for functional parcellation of the posterior temporal cortex in visual word perception. *J Cogn Neurosci*; 17: 6, 954–68.
- [32]Goldman-Rakic PS. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 11, no. 1, pp. 137–156, Mar. 1988.
- [33]Gonçalves OF, Marques TR, Lori NF, Sampaio A, Branco MC. Obsessive-compulsive disorder as a visual processing impairment. *Med Hypotheses* 2010; 74: 1, 107–9.
- [34]Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human autonomy and the frontal lobes. Part I: imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol* 1986; 19: 4, 326–34.
- [35]Lhermitte F. Human autonomy and the frontal lobes. Part II: patient behavior in complex and social situations: the environmental dependency syndrome? *Ann Neurol* 1986; 19: 4, 335–43.
- [36]Jacobson S, Marcus EM. *Neuroanatomy for the neuroscientist*. Boston MA: Springer US; 2008.
- [37]Jurado-Luque MA, Mataró-Serrat M, Pueyo-Benito R. *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas*. Madrid: Síntesis; 2013.
- [38]Fuster JM. *The Prefrontal Cortex*, 5th editio. San Diego CA: Elsevier Science & Technology Books; 2015.
- [39]Damasio A. *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*. New York: Harcourt Brace; 1999.
- [40]Stuss D. Disturbances of selfawareness after frontal system. In Prigatano G, Schacter D, eds. *Awareness of deficit after brain injury*. Oxford: Oxford University Press; 1991, 63–84.
- [41]Polanco-Carrasco R. Lo que la psicología debe a las demencias. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology* 2016; 10:1, 8-10.
- [42]Harciarek M, Malaspina D, Sun T, Goldberg E. Schizophrenia and frontotemporal dementia: shared causation? *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 2, 168–77.
- [43]Guo W, Liu F, Liu J, Yu L, Zhang J, Zhang Z, et al. Abnormal causal connectivity by structural deficits in first-episode, drug-naive schizophrenia at rest. *Schizophr Bull* 2015; 41: 1, 57–65.
- [44] Buller-P I. Diagnóstico y rehabilitación neuropsicológica. En el contexto de la atención pública terciaria chilena. *Cuadernos de Neuropsicología* 2008; 2:1, 10-23.
- [45]Kolb IQ, Whishaw B. *Neuropsicología humana*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2006.
- [46]Crick F, Koch C. Towards a neurobiological theory of consciousness. *Semin Neurosci* 1990; 2: 263–75.
- [47]Edelman G, Tononi G. *A universe of consciousness: how matter becomes imagination*. New York: Basic Books; 2000.
- [48]van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens T, Yacoub E, Ugurbil K. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage* 2013; 80: 62–79.
- [49]Garcés P, Pereda E, Hernández-Tamames JA, Del-Pozo F, Maestú F, Pineda-Pardo J. Multimodal description of whole brain connectivity: a comparison of resting state MEG, fMRI, and DWI. *Hum Brain Mapp* 2016; 37: 1, 20–34.