

La corteza prefrontal medial controla el alerta conductual y vegetativo. Implicancias en desórdenes de la conducta

The medial prefrontal cortex controls the behavioral and vegetative arousal. Implications for behavioral disorders

José Luis Valdés G.¹ y Fernando Torrealba L.²

The frontal lobe, the most human part of the brain (Goldberg), has been intensely studied, particularly in the last decades. This region is crucial for the control of behavior, cognition, planning, and working memory. Both behavior and higher cognitive abilities depend importantly on the arousal level, and on the autonomic responses that anticipate and accompany behaviors. In this review we will discuss the role played by the medial prefrontal cortex in controlling the level of vigilance and the autonomic and endocrine responses that are crucial for normal behavior. We will also discuss how dysfunctions of the medial prefrontal cortex resulting in the loss of the cortical control over arousal (both behavioral and vegetative) can help to explain the behavioral alterations observed in patients with posttraumatic stress, schizophrenia, attentional deficit and hyperactivity disorder and antisocial and aggressive behavior. Additionally we will discuss how studies in rats may give us valuable information about of the mechanisms by which the medial prefrontal cortex is capable of controlling the arousal state, autonomic and emotional responses in humans.

Key words: arousal, infralimbic cortex, prefrontal cortex, autonomic responses, posttraumatic stress, attention-deficit/Hyperactivity disorders.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2006; 44(3): 195-204

Recibido: 1 de septiembre 2005

Aceptado: 6 de junio 2006

¹ Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile. Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Fisiología.

² Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Fisiología.

Financiado por: DIPUC y por MECESUP PUC0211

Introducción

El interés por entender las causas orgánicas de los desórdenes de la *mente* es relativamente temprano en la historia, que podría remontarse a varios milenios⁽¹⁾. Sin embargo, los estudios que sentaron las bases de las ideas actuales sobre el lóbulo frontal (o corteza prefrontal) y la mente se iniciaron en la segunda mitad del siglo XIX. El conocido caso de Phineas Gage (1848) despertó gran interés público, ya que luego de una lesión de gran magnitud del lóbulo frontal, sufrió serios trastornos en su personalidad y su desenvolvimiento social. En 1904 Hitzig, [citado por⁽²⁾] que estaba tratando de delimitar la corteza motora mediante estimulación eléctrica, observó que la estimulación de la región prefrontal del lóbulo frontal no inducía contracción muscular ni percepción, y que la ablación de esta región producía alteraciones conductuales en atención, aprendizaje y memoria espacial. Hitzig propuso que el lóbulo frontal era el sitio donde yacía la *inteligencia*. Estos estudios tempranos culminaron en la descripción de la función ejecutiva del lóbulo frontal, y del síndrome del lóbulo frontal⁽³⁾ que se caracteriza por cambios de personalidad, perseverancia, impulsividad, falta de iniciativa, y una inercia hacia el cumplimiento de reglas y normas sociales que, junto a una inhabilidad en la ejecución de planes y estrategias, llevan a un pobre desenvolvimiento social. Nauta interpretó este síndrome del lóbulo frontal como una consecuencia de la pérdida de la organización sensorial-efectora, involucrada tanto en los mecanismos del procesamiento perceptual (límbico y exteroceptivo) como en la programación conductual (control ejecutivo). Es importante notar que las lesiones frontales tempranas en el desarrollo humano, antes de los 16 meses de vida, producen aún más serios trastornos en el desenvolvimiento social y moral del individuo que cuando la lesión se produce en la edad adulta, en parte porque nunca adquirieron reglas formales de conducta ética. Los adultos en cambio conocían esas reglas aunque podían no seguirlas⁽⁴⁾.

Todas estas evidencias han apoyado la idea de

que las *funciones intelectuales superiores* residen en el lóbulo frontal. El lóbulo frontal, *el sector más humano del cerebro*⁽⁵⁾, ha alcanzando su máxima extensión y complejidad en los primates, y particularmente en los humanos. Esta estructura tiene un rol fundamental en habilidades cognitivas, en memoria de trabajo, en la toma de decisiones, en la formación de expectativas como es obtener una recompensa, y en general en lo que hoy conocemos como control ejecutivo⁽⁶⁻⁹⁾.

La corteza prefrontal es crucial en la implementación de las conductas motivadas, que son básicas para la supervivencia del individuo y de la especie. La búsqueda de alimento, agua, refugio o la evitación de situaciones de riesgo o que producen dolor, requieren de la coordinación de respuestas motoras complejas con respuestas autonómicas y endocrinas⁽¹⁰⁾. La fase apetitiva o de inicio se caracteriza por un incremento del estado de alerta conductual, que es indispensable para el correcto despliegue de una conducta⁽¹¹⁾. Debe existir un grado óptimo de alerta para que el aprendizaje y las conductas ocurran. Niveles excesivos o insuficientes van en directo detrimento de la conducta. Este estado de alerta está comandado por la corteza prefrontal, tal como lo propusieron Hebb y Goldman-Rakic⁽¹²⁾. Asimismo, estudios recientes demuestran que la corteza prefrontal medial controla las respuestas vegetativas (autonómicas y endocrinas) que necesariamente acompañan las conductas motivadas. El control cortical de las respuestas de alerta conductual y vegetativo, y cómo el alerta puede influir sobre procesos cognitivos superiores es lo que trataremos de profundizar en esta revisión. Discutiremos los mecanismos que relacionan disfunciones de las respuestas de alerta con las conductas anormales observadas en individuos con déficit atencional, esquizofrenia paranoide, estrés postraumático y conducta antisocial.

Consideraciones anatómicas

El lóbulo frontal ocupa una posición privilegiada en términos anatómicos para implementar su papel como "cerebro ejecutivo"⁽⁵⁾. Esta corte-

za recibe información de todas las modalidades sensoriales⁽¹³⁾ y es probablemente el único lugar del cerebro donde tal fenómeno ocurre; se conecta con áreas corticales premotoras y con regiones límbicas. La complejidad de las funciones de la corteza prefrontal también se manifiesta a nivel celular, ya que las neuronas piramidales en esta corteza tienen 23 veces más espinas dendríticas (y por lo tanto, sinapsis excitatorias) que las neuronas piramidales de cortezas sensoriales⁽¹⁴⁾.

El lóbulo frontal en primates, humanos y no-humanos, ha sido subdividido en 3 regiones o redes: una red dorsolateral de carácter cognitivo, una red orbital de carácter sensorial, y una red medial de carácter visceral-motor (Figura 1).

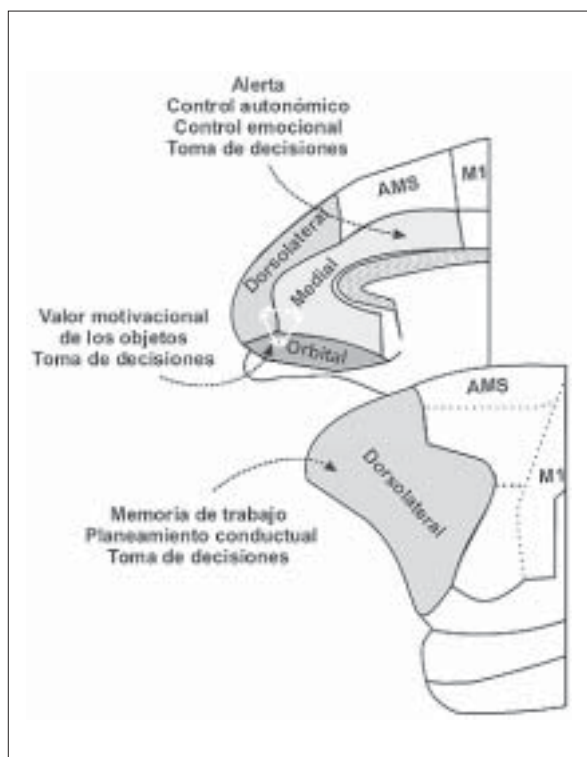


Figura 1. Esquema de las divisiones dorsolateral, medial y orbital de la corteza prefrontal en primates, y sus funciones principales. Una vista medial (arriba) y una vista lateral (abajo). Las flechas blancas indican interconectividad anatómica entre esas regiones. AMS, área motora suplementaria; M1, corteza motora primaria.

La región dorsolateral del lóbulo frontal recibe información sensorial altamente elaborada desde áreas corticales de asociación localizadas en las cortezas parietal, occipital y temporal, así como información olfatoria, interoceptiva y gustatoria desde las regiones laterales ventrales y orbitales de la corteza insular-opercular. Además, la corteza dorsolateral recibe información, en parte mnemónica, desde la amígdala basal. Las cortezas dorsolaterales a su vez envían información a las regiones dorsales (“cognitivas”) de los ganglios basales, a las cortezas premotoras y a las cortezas de asociación sensoriales. Las conexiones de vuelta de la corteza frontal hacia área corticales más caudales implementan mecanismos de atención.

La red orbital⁽¹⁵⁾ procesa el valor afectivo de los objetos, incluyendo información convergente gustatoria, olfativa y somestésica que en conjunto sirven para reconocer objetos comestibles, y su valor actual como recompensa. La saliencia de los objetos recompensantes, que determina cuál o cuales serán buscados o evitados, se procesa en la red orbital en constante interacción con la amígdala y la formación hipocampal⁽¹⁶⁾. En esta revisión nos concentraremos en la red medial de la corteza prefrontal.

La red medial comprende las cortezas cingulada anterior (Brodmann 9 y 24b), prelímbica (Brodmann 32) e infralímbica (Brodmann 25), que son cortezas con claras homologías entre primates y ratas. Además en primates está el área 10m en el extremo rostral de la corteza prefrontal medial, un área de la que se desconoce si hay un homólogo en ratas.

La red medial de la corteza prefrontal recibe abundante información interoceptiva de estructuras corticales y subcorticales como el núcleo del tracto solitario, el núcleo parabraquial, el área hipotalámica lateral, el núcleo paraventricular del tálamo y la corteza insular, lo que permite que el lóbulo frontal pueda monitorear el estado fisiológico del individuo, incluyendo información nociceptiva⁽¹⁷⁾. Las conexiones descendentes de las cortezas prefrontales mediales definen su carácter de cortezas visceromotoras y, según estudios

más recientes, las identifican como cortezas que controlan los núcleos del alerta. Las cortezas de la red medial, y particularmente el área 25, envían fuertes conexiones a los distintos núcleos hipotalámicos, al núcleo parabraquial del puente, y a los núcleos premotores autonómicos localizados en el bulbo y médula espinal⁽¹⁸⁾, y por medio de estas conexiones la red medial orquesta las respuestas vegetativas y endocrinas necesarias para el normal despliegue conductual, y contribuye importantemente a la expresión de emociones⁽¹⁹⁾. En forma paralela, las cortezas cingulada anterior, prelímbica y sobretudoo la corteza infralímbica son la única fuente de proyecciones corticales a los núcleos subcorticales que generan el alerta conductual⁽²⁰⁾, llamados colectivamente el Sistema Ascendente Activante (SAA)⁽²¹⁾, y que se discuten abajo. Así, la corteza prefrontal medial no sólo controla las respuestas vegetativas corporales, sino que también controla globalmente la propia función cortical a través de su acción sobre el SAA.

De esta manera, y dado el patrón de interconectividad entre las 3 redes prefrontales, la información sensorial externa e interna converge en el lóbulo frontal y marca una inclinación o sesgo en la actividad neural de la corteza prefrontal que aumenta la probabilidad de que una conducta se realice en preferencia de otras.

La corteza prefrontal está recíprocamente conectada con estructuras límbicas como la amígdala y el hipocampo, lo que permite una interacción fluida de estas estructuras en procesos relacionados a emociones y memoria. Como propone Damasio⁽²²⁾, las emociones son un componente importante dentro de los procesos cognitivos, donde las respuestas autonómicas y de alerta que han sido condicionadas por estímulos externos pueden servir como un marcador (*marcador somático*) que guía los procesos cognitivos como el aprendizaje y la toma de decisiones. En apoyo a esta idea, Damasio ha demostrado que la lesión de la corteza prefrontal ventral medial (incluida el área 25) impide que los pacientes usen estos marcadores somáticos para guiar la toma de decisiones ventajosas. Así, aunque estos pa-

cientes respondían con cambios en la conductancia de la piel al recibir recompensas o castigos, no mostraban esta respuesta autonómica cuando estaban considerando decisiones durante una tarea que involucraba recompensas y castigos monetarios. En cambio individuos normales manifiestan la respuesta autonómica anticipatoria y desarrollan una estrategia adecuada para esta tarea.

La corteza prefrontal en la rata

La mayor parte de los estudios electrofisiológicos sobre la corteza prefrontal se han realizado en primates y dicen relación con habilidades cognitivas complejas. En cambio, estudios en sujetos humanos normales y con patologías que mostraremos más adelante se relacionan mejor con estudios recientes en ratas. Por ello creemos que es absolutamente necesario estipular cómo la corteza prefrontal de la rata podría contribuir a entender mecanismos de respuestas emocionales en humanos.

Antes de 1960 era ampliamente aceptado que la rata no tenía una corteza comparable a la corteza prefrontal de los primates⁽²³⁾. Sin embargo, estudios realizados en los 70's⁽²⁴⁾ demostraron la existencia de proyecciones desde el núcleo dorsal medial del tálamo hacia regiones corticales en la rata, cumpliendo así con el requisito neuroanatómico que definió a la corteza prefrontal en primates⁽²³⁾. Actualmente ya no se discute si las ratas tienen corteza prefrontal o no, sino más bien cual es la equivalencia de las cortezas prefrontales de la rata con las del primate. Basados en análisis hodológicos y funcionales, se ha propuesto que regiones de la red medial de la rata como las cortezas infralímbica y prelímbica son equivalentes a las áreas 25 y 32 de Brodman, respectivamente⁽²⁵⁾.

El estado de alerta y la motivación

El alerta es definido como un incremento en el estado general de actividad en el sistema nervioso central, caracterizado por aumentos en la actividad locomotora, en la sensibilidad senso-

rial y en la emocionalidad⁽²⁶⁾. La motivación puede ser definida⁽⁹⁾ como la magnitud del esfuerzo que un animal está dispuesto a realizar para obtener una recompensa o evitar un castigo. Estos dos elementos (alerta y motivación) están estrechamente relacionados⁽¹¹⁾, puesto que es muy difícil de imaginar un aumento en el estado motivacional sin un aumento de actividad locomotora, o de respuestas sensoriales o emocionales. La motivación sería la fuente de poder que energiza -a través del aumento de alerta- y le da dirección -al decidir qué recompensa buscar- a las conductas. El alerta es entendido como un impulso o *drive* de carácter general e inespecífico, pero indispensable para que las asociaciones estímulo-respuesta ocurran y por supuesto el aprendizaje⁽¹¹⁾. Este alerta resulta de la activación de un conjunto de núcleos de proyección amplia en el cerebro, cuyas neuronas están activas durante vigilia^(27,28) y que conocemos como el sistema ascendente activante (SAA)⁽²¹⁾. Los grupos neuronales del SAA (y sus neurotransmisores) incluyen el locus coeruleus (noradrenalina), núcleos del rafe (serotonina), los núcleos colinérgicos del cerebro basal anterior y pontomesencefálicos, el área hipotalámica lateral (orexina), el núcleo tuberomamilar (histamina) y el área tegmental ventral (dopamina).

La corteza prefrontal medial y el alerta

La corteza infralímbica envía fuertes proyecciones hacia todos los componentes del SAA y al hipotálamo⁽¹⁸⁾. Por ello decidimos probar la hipótesis que la corteza infralímbica es esencial en inducir el alerta conductual y vegetativo que inicia una conducta motivada.

Durante la fase apetitiva de una conducta como la alimentación, hemos observado⁽²⁹⁾ un incremento del alerta conductual (locomoción, EEG) y vegetativo (temperatura corporal), como también una activación secuencial de los núcleos componentes del SAA, en que las neuronas histaminérgicas son las primeras que se activan. Esta activación del SAA, así como el alerta fueron abolidos por lesiones excitotóxicas de la corteza infralímbica (Valdés et al, enviado). Dicha

corteza se activó importantemente durante la fase apetitiva.

También hemos demostrado⁽³⁰⁾ que lesiones de la corteza infralímbica previenen los incrementos de temperatura anticipatorio y postprandial en ratas, además de producir una caída de la temperatura corporal promedio de 0,3 °C y causar una alta variabilidad de la temperatura corporal diaria. Estas evidencias apoyan la idea de que la corteza prefrontal a través de la corteza infralímbica es capaz de controlar variables autonómicas como la temperatura y que en una situación en que se precisa un incremento de estas variables la presencia de la corteza es absolutamente requerida. Esto nos indica que las propuestas de Goldman-Rakic⁽¹²⁾ y de Hebb eran correctas y efectivamente la corteza prefrontal es un potente regulador del estado de alerta, tanto vegetativo como conductual del individuo.

Estudios en ratas⁽³¹⁾ han mostrado que las cortezas prelímbica e infralímbica detectan si un estresor es controlable por el organismo. Si lo es, la activación de las neuronas serotoninérgicas del rafe, un componente importante del SAA, son inhibidas por estas cortezas, bloqueando la liberación excesiva de serotonina, así como las respuestas conductuales inapropiadas (comparables a la reacción de pánico), y las secuelas del estrés.

Alteraciones del alerta en patologías de las funciones superiores

Estrés post-traumático. Estos pacientes muestran, entre otros síntomas, un aumento de respuestas de miedo y reactividad fisiológica a estímulos que les recuerdan su experiencia traumática. Un revelador estudio de PET en estos pacientes⁽³²⁾ mostró que ellos respondían con aumentos excesivos de presión arterial diastólica frente a imágenes de violencia, e importantemente mostraban una disminución concomitante en el flujo sanguíneo del área 25 (corteza infralímbica), y aumentos en el flujo sanguíneo en la amígdala y en áreas corticales relacionadas con procesamiento mnemónico y visuo-espacial, en comparación con veteranos que no presentaban el Síndrome de Estrés Post-Traumático.

drome de Estrés Postraumático. La relación de activación inversa entre corteza infralímbica y amígdala no ha sido confirmada en otros estudios sobre estos pacientes⁽³³⁾. Nauta (1971) propuso que el lóbulo frontal podría estar ejerciendo un control inhibitorio sobre la conducta dado el alto grado de desinhibición conductual que presentan los pacientes frontales.

El defecto en la extinción de respuestas de miedo que caracteriza al estrés post-traumático ha podido ser modelado en el laboratorio. Ratas con lesión en la corteza infralímbica manifiestan un fenotipo de perseveración conductual al miedo, porque estos animales son incapaces de manifestar la extinción al miedo en protocolos de condicionamiento al miedo⁽³⁴⁾. Estas evidencias junto a aquellas sobre las conexiones excitatorias de la corteza infralímbica hacia la amígdala han llevado a la idea de que la corteza infralímbica estaría activando una población neuronal gabaérgica que rodea al núcleo central de la amígdala y de esa manera inhiben las respuestas de miedo. Una lesión infralímbica produciría respuestas como las de los pacientes de estrés postraumático. Milad y Quirk⁽³⁵⁾ han demostrado que durante la etapa de extinción al miedo las neuronas de la corteza infralímbica incrementan su frecuencia de descarga 300 ms después del estímulo condicionado que predice un *foot shock*. Cuando el estímulo condicionado deja de estar pareado con el *foot shock* las ratas intactas van disminuyendo su respuesta de miedo (*freezing*), lo que conocemos como extinción. Cuando los animales son sometidos al paradigma de extinción, y justo 300 ms después del estímulo condicionado se estimula eléctricamente la corteza infralímbica, estos animales no manifiestan *freezing*, tal como si ya hubiesen realizado la extinción al miedo, indicando que la corteza infralímbica es clave en el proceso de desarrollar nuevas memorias emocionales, y en inhibir el miedo cuando el animal se encuentra nuevamente con estímulos que anteriormente tuvieron una connotación de amenaza para él.

Esquizofrenia. Individuos con esquizofrenia paranoide manifiestan mayor alerta autonómi-

co (evaluado por el test de conductancia de la piel) en respuesta a imágenes de caras que muestran miedo, respecto a los individuos control o esquizofrénicos no paranoides⁽³⁶⁾. Importante-mente, estas respuestas autonómicas aumentadas se correlacionaban significativamente con una reducida actividad de la corteza prefrontal medial y de la amígdala. Estos hallazgos sugieren una disfunción específica del alerta vegetativo y de circuitos prefrontales mediales-amígdala en este tipo de esquizofrenia, en que falla el control córtico-amigdalario sobre las respuestas de alerta autonómico. Estas respuestas autonómicas exageradas pueden explicar su mayor tendencia a percibir como amenazantes situaciones que no lo son.

Síndrome de déficit atencional e hiperactividad. La más prominente condición psiquiátrica infantil es el síndrome de déficit atencional e hiperactividad (DAH); este desorden se caracteriza por una disminución en el grado de alerta (hipovigilia), aumento de la sensibilidad al estrés fisiológico y una disminución de la autorregulación emocional junto a un hipoalerta autonómico y reducido control neuroendocrino⁽³⁷⁾. Evidencia reciente ha demostrado que daño de la corteza prefrontal derecha y daño en las aferencias dopaminérgicas de la corteza prefrontal contribuyen directamente al DAH. Por ejemplo los pacientes con DAH se caracterizan por fallar en tareas de inhibición conductual, lo que se correlaciona con un metabolismo prefrontal derecho disminuido durante dichas tareas. Los pacientes con DAH presentan una reducción del volumen prefrontal derecho y del núcleo caudado en ambos lados⁽³⁸⁾. La corteza infralímbica regula la actividad autonómica, neuroendocrina, la expresión emocional y el alerta, sugiriendo que esta corteza podría ser fundamental en el desarrollo de DAH. Ratas con lesiones de la corteza prefrontal derecha manifiestan un fenotipo hiperactivo.

Las evidencias arriba mencionadas, junto con el hecho de que el tratamiento más común para esta patología sean los inhibidores de la recaptura de dopamina, han llevado a proponer que una

alteración de la transmisión dopaminérgica sería una causa importante de la enfermedad. La existencia de un modelo animal de ADH ha permitido apoyar más esta idea. Ratas SHR (*spontaneous hypertensive rats*) así como ratas con lesión prefrontal derecha manifiestan hiperactividad, impulsividad, pobre estabilidad en la ejecución de tareas y pobre atención sostenida. Las ratas SHR tienen una transmisión dopaminérgica reducida y al ser tratadas con metilfenidato se reducen las respuestas prematuras o impulsivas y mejora la certeza en respuestas a tareas de múltiple elección y tiempo de reacción que evalúan la capacidad de sostener la atención.

Sullivan and Brake⁽³⁷⁾ discuten distintos mecanismos fisiopatológicos principalmente asociados a falta de oxígeno en distintas etapas del desarrollo, para producir las alteraciones en los circuitos dopaminérgicos fronto-estriales que caracterizan al DAH. Durante el embarazo las hemorragias, el consumo de alcohol y drogas de abuso afectan la circulación sanguínea placentaria, lo cual se correlaciona con una alta incidencia de DAH. Complicaciones del parto que llevan a asfixia perinatal se correlacionan con daño fronto-estriatal, así como las experiencias traumáticas de la infancia -como el mal cuidado paterno, inestabilidad familiar, abusos y privación materna- son factores de riesgo importantes en el desarrollo de DAH. Así por ejemplo, niños de orfanatos con privación materna temprana, tienen una alta incidencia de DAH y manifiestan una reducida actividad prefrontal⁽³⁷⁾.

Estos factores de riesgo han sido evaluados en ratas y se ha demostrado que el estrés materno se correlaciona con un aumento de la ansiedad y con alteraciones en la función dopaminérgica prefrontal de las crías. La anoxia perinatal se asocia a hiperactividad conductual y aumento de la muerte celular postnatal en la corteza frontal, striatum y cerebelo. La separación materna prolongada (3-4,5 horas al día) se correlaciona con hipersensibilidad al estrés, hiperactividad, un reducido recambio dopaminérgico en la corteza infralímbica, y en general un mayor tamaño y mayor densidad sináptica de la región prefrontal

medial. La mayor sensibilidad al estrés se podría explicar así por un mayor peso de las entradas sinápticas a esta corteza.

Conductas antisociales y agresivas. Interesantemente, en sujetos normales, los índices de afecto negativo, como disforia, ansiedad, rabia e irritabilidad, que tuvieron durante el mes que precedió los PET scans, se correlacionan positivamente con la actividad de la corteza prefrontal medial⁽³⁹⁾. Esto indica que diferencias individuales en estados de afecto negativo persistentes en individuos por demás normales se reflejan en la actividad de esta corteza.

Alteraciones del alerta vegetativo se correlacionan con alteraciones de la actividad prefrontal y de la conducta como mayor agresividad y desarrollo antisocial en niños y adolescentes. El alerta vegetativo es entendido como un aumento en variables autonómicas como la frecuencia cardíaca, presión sanguínea, niveles de cortisol, temperatura corporal. Raine⁽⁴⁰⁾ indica que el mejor correlato biológico que existe de conductas agresiva y antisocial en niños y adolescentes es con una baja frecuencia cardíaca en reposo. Esta baja frecuencia cardíaca es un indicador de alerta autonómico disminuido, y este bajo estado de alerta fisiológico en general sería un factor de predisposición a conductas antisociales. Raine propone que un bajo estado de alerta representaría un estado fisiológico no placentero, y los individuos antisociales buscarían estimulación para incrementar su nivel de alerta (*Stimulation seeking theory*). Alternativamente Raine piensa que un alerta disminuido sería un indicador de falta de miedo en situaciones estresantes o amenazantes (*Fearlessnes theory*), y la ausencia de miedo al castigo social facilita la ejecución de actos violentos. Este bajo estado de alerta vegetativo podría ser explicado por el tono simpático disminuido, y un nivel reducido de noradrenalina en el fluido cerebroespinal que presentan individuos antisociales.

Soderstrom H y colaboradores demostraron que existe un reducido flujo sanguíneo en el lóbulo frontal de convictos violentos e impulsivos⁽⁴¹⁾,

y esto se apoya en otros estudios que indican que el comportamiento antisocial manifestado por algunos veteranos de guerra, se correlaciona con lesiones localizadas en las regiones ventromedial y orbitofrontal, del lóbulo frontal⁽⁴²⁾.

Conclusiones

La corteza prefrontal medial ocupa una posición anatómica privilegiada para orquestar respuestas autonómicas, emocionales y de alerta que son requeridas para el correcto despliegue de la conducta. Específicamente la corteza prefrontal medial controla (i) las respuestas vegetativas asociadas a emociones y a la información exteroceptiva con contenido motivacional relevante para el individuo; un desbalance en este sistema prefrontal-autonómico lleva a que las respuestas frente a emociones o situaciones de amenaza sean incontroladas, como es el caso de los individuos con estrés postraumático; (ii) la corteza prefrontal es indispensable para la activación del SAA y por consecuencia del despliegue del alerta;

lesiones o alteraciones del sistema prefrontal-SAA llevan a estados de hipovigilia o hipervigilia conductual y vegetativa que podrían explicar las conductas antisociales, agresivas y asociadas a esquizofrenia paranoide; (iii) la corteza prefrontal medial, junto al sistema dopaminérgico parecen ser muy sensibles a insultos ambientales tempranos en el desarrollo neural. Condiciones desfavorables asociadas al embarazo, parto o infancia temprana, tienen profundos efectos sobre el desarrollo frontal-dopaminérgico, lo que se traduce en alteraciones conductuales como el déficit atencional en la vida adulta de los individuos, indicando una persistente irreversibilidad de estos daños.

Creemos que entender los mecanismos neuroquímicos, anatómicos y celulares a través de los cuales la corteza prefrontal medial maneja los sistemas de las emociones, autonómicos y de alerta pueden ser de fundamental ayuda para el desarrollo de nuevas estrategias para el manejo de aquellas patologías en que la causa más prominente es una alteración en la función de la corteza prefrontal.

Resumen

El lóbulo frontal, la parte más humana del cerebro, como lo propone E. Goldberg, ha llamado intensamente la atención de los investigadores en las últimas décadas. Esta región es clave en el control de la conducta, la personalidad, la memoria de trabajo, y en funciones cognitivas superiores. Sin embargo, tanto la conducta como las habilidades cognitivas superiores dependen de manera importante del estado de alerta, y de las respuestas autonómicas y emocionales asociadas. En esta revisión discutiremos acerca del papel que la corteza prefrontal medial juega en el control del alerta, y cómo alteraciones en la actividad de la corteza prefrontal medial, al afectar dicho control cortical, pueden explicar las alteraciones conductuales observadas en pacientes con estrés postraumático, esquizofrenia, déficit atencional y conductas antisociales y agresivas. Adicionalmente discutiremos cómo los estudios en la rata pueden darnos valiosa información sobre los mecanismos por los cuales la corteza prefrontal medial es capaz de manejar el alerta, el control autonómico y el control emocional.

Palabras clave: alerta, corteza infralímbica, corteza prefrontal, respuestas autonómicas, estrés postraumático.

Referencias

1. Illing R B. Humbled by history. *Sci Am Mind* 2005; 14: 86-93.
2. Van Eden C G, Buijs R M. Functional neuro-anatomy of the prefrontal cortex: autonomic interactions. *Prog Brain Res* 2000; 126: 49-62.
3. Nauta W J. The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J Psychiatr Res* 1971; 8: 167-87.
4. Anderson S W, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio A R. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 1999; 2: 1032-7.
5. Goldberg E. *The executive brain: frontal lobes and the civilized mind*. New York: Oxford University Press, 2001.
6. Bechara A, Damasio H, Damasio A R. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10: 295-307.
- 7.- Miller E K. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 59-65.
8. Miller E K, Cohen J D. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 167-202.
9. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 199-207.
10. Risold P Y, Thompson R H, Swanson L W. The structural organization of connections between hypothalamus and cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 24: 197-254.
11. Hebb D O. Drives and the C.N.S. (Conceptual Nervous System). *Psychol Rev* 1955; 62: 243-54.
12. Robbins T W, Everitt B J. Arousal systems and attention. In: Gazzaniga M S, ed. *The Cognitive Neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press, 1995: 703-20.
13. Rolls E T. *The Brain and emotion*. New York: Oxford University Press, 1999.
14. Elston G N. Cortex, cognition and the cell: New insights into the pyramidal neuron and prefrontal function. *Cereb Cortex* 2003; 13: 1124-38.
15. Ongur D, Price J L. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10: 206-19.
16. O'Doherty J, Kringelbach M L, Rolls E T, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 95-102.
17. Craig A D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 655-66.
18. Hurley K M, Herbert H, Moga M M, Saper C B. Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *J Comp Neurol* 1991; 308: 249-76.
19. Kawasaki H, Adolphs R, Kaufman O, et al. Single-neuron responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4: 15-6.
20. Robbins T W. From arousal to cognition: the integrative position of the prefrontal cortex. *Prog Brain Res* 2000; 126: 469-83.
21. Saper C B, Chou T C, Scammell T E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001; 24: 726-31.
22. Damasio A R. *Descartes' error. Emotion, reason and the human brain*. New York: Avon Books, 1994.
23. Uylings H B, Groenewegen H J, Kolb B. Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res* 2003; 146: 3-17.
24. Krettek J E, Price J L. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1977; 171: 157-91.
25. Preuss T M. Do rats have prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Akert program reconsidered. *J Cogn Neurosci* 1995; 7: 1-24.
26. Garey J, Goodwillie A, Frohlich J, *et al.* Genetic contributions to generalized arousal of brain and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 11019-22.
27. Steriade M, McCarley R W. *Brainstem control of wakefulness and sleep*. New York: Plenum Press, 1990.
28. Jones B E. Arousal systems. *Front Biosci* 2003; 8: S438-S451.
29. Valdés J L, Fariás P, Ocampo-Gárceas A, Cortés N, Seron-Ferre M, Torrealba F. Arousal and differential Fos expression in histaminergic neurons of the ascending arousal system during a feeding-related motivated behaviour. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 1931-1942.
30. Recabarren M, Valdés J L, Fariás P, Seron-Ferre

- M, Torrealba F. Differential effects of infralimbic cortical lesions on temperature and locomotor activity responses to feeding in rats. *Neuroscience* 2005; In press.
31. Amat J, Baratta M V, Paul E, Bland S T, Watkins L R, Maier S F. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci* 2005; 8: 365-71.
 32. Bremner J D, Staib L H, Kaloupek D, Southwick S M, Soufer R, Charney D S. Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 806-16.
 33. Gilboa A, Shalev A Y, Laor L, *et al.* Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 263-72.
 34. Morgan M A, Schulkin J, LeDoux J E. Ventral medial prefrontal cortex and emotional perseveration: the memory for prior extinction training. *Behav Brain Res* 2003; 146: 121-30.
 35. Milad M R, Quirk G J. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature* 2002; 420: 70-4.
 36. Williams L M, Das P, Harris A W, *et al.* Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 480-9.
 37. Sullivan R M, Brake W G. What the rodent prefrontal cortex can teach us about attention-deficit/hyperactivity disorder: the critical role of early developmental events on prefrontal function. *Behav Brain Res* 2003; 146: 43-55.
 38. Filipek P A, Semrud-Clikeman M, Steingard R J, Renshaw P F, Kennedy D N, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
 39. Zald D H, Mattson D L, Pardo J V. Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *PNAS* 2002; 99: 2450-2454.
 40. Raine A. Annotation: the role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2002; 43: 417-34.
 41. Soderstrom H, Tullberg M, Wikkelso C, Ekholm S, Forsman A. Reduced regional cerebral blood flow in non-psychotic violent offenders. *Psychiatry Res* 2000; 98: 29-41.
 42. Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown H R, Salazar A M. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1996; 46: 1231-8.

Correspondencia:

José Luis Valdés G.
 Facultad de Ciencias Biológicas,
 Pontificia Universidad Católica de Chile,
 Alameda 340
 Fono:6862608
 E-mail: jvaldegu@puc.cl