



ACTUALIZACIÓN

MEMORIA OPERATIVA Y CIRCUITOS CORTICALES

Working memory and cortical pathways

Gabriel Arteaga Díaz¹, Hernán Pimienta Jiménez²

1. *Profesor Asistente del Instituto de Psicología Universidad del Valle (Cali). Miembro del Centro de Estudios Cerebrales - Universidad del Valle (Cali). Psicólogo - Universidad del Valle. Especialista en Psicología Clínica - Universidad de los Andes (Bogotá). Magíster en Psicobiología - State University of New York (Stony Brook). Candidato a Doctorado en Neurociencias - Universidad del Valle.*
2. *Profesor Titular de la Facultad de Salud, Universidad del Valle (Cali). Director del Centro de Estudios Cerebrales - Universidad del Valle (Cali). Biólogo - Universidad del Valle. Magíster en Morfología - Universidad del Valle. International Fellow at Harvard University (Boston).*

* *Correspondencia: hernpim@telesat.com.co*

Resumen

En el presente artículo se expone una revisión del concepto “memoria operativa”, teniendo en cuenta dos aproximaciones principales. Por una parte la psicología cognitiva, particularmente en el campo de la memoria y el aprendizaje; mientras que por otra parte, se presentan algunos aspectos del aporte de las neurociencias, tanto en lo relacionado con fenómenos clínicos como experimentales. Se hace referencia al síndrome prefrontal desde una perspectiva histórica, se consideran igualmente algunos estudios electrofisiológicos, de imagen funcional, así como los relacionados con ablaciones corticales. Se presenta al final, un modelo de “circuitería” asociada con el proceso de la memoria operativa, en el cual se consideran cinco circuitos básicos: tanto los que se establecen entre regiones corticales, como entre estas y estructuras subcorticales.

Palabras clave: memoria, psicología (aspectos cognitivos), generalización de la respuesta, tiempo de reacción, corteza prefrontal.

Arteaga G, Pimienta H. Memoria operativa y circui-

tos corticales. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2006; 54: 248-268.

Summary

This paper presents a review on the concept of “Working memory” from two main approaches. On the one hand the cognitive psychology, particularly in the learning and memory fields, while on the other hand it is presented the perspective from neuroscience data: clinical and experimental. It is referenced the prefrontal syndrome from a historical point of view, additionally some electrophysiological, functional imaging, and cortical ablations works are summarized. At the end of the document it is also introduced, a model of the cortical circuitry concerned with working memory processing; five circuits are considered: cortico-cortical as well as cortico-sub cortical loops are depicted.

Key words: memory, psychology, generalization, response, reaction time, prefrontal cortex.

Arteaga G, Pimienta H. Working memory and cortical pathways. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2006; 54: 248-268.

Introducción

Antecedentes del concepto

Inicialmente es necesario señalar que en la presente revisión, se utilizará la expresión “memoria operativa” (MO) como equivalente de “working memory”; se ha preferido esta traducción porque a nuestro juicio, la palabra “operativa” expresa más cabalmente el sentido de organización y secuenciación de la acción que, como se verá más adelante, está implicado en el concepto en cuestión. Mientras que por otra parte, la expresión “memoria de trabajo”, se ha utilizado en la literatura en español, para hacer referencia a un tipo de memoria de corto plazo, que se mantiene vigente hasta tanto se la utiliza, acepción que solo muy parcialmente traduce el contenido de la expresión “working memory”, utilizado en la literatura de habla inglesa.

Desde el punto de vista de sus antecedentes, habría que tener en cuenta que si bien el concepto de memoria operativa, fue desarrollado dentro de la psicología cognitiva del aprendizaje y la memoria: modelo de Baddeley y Hitch en la década de los 70's, rápidamente este concepto fue asimilado por la neurociencia cognitiva, hasta convertirse en un elemento central en el desarrollo de la investigación sobre la función de las regiones anteriores del lóbulo frontal, en primates superiores y especialmente en humanos (1).

El desarrollo del concepto en consideración, está vinculado a una serie de referentes y fuentes no necesariamente directas, pero con las cuales se lo debe relacionar de manera retrospectiva. Cronológicamente, quizá el punto de partida contemporáneo, relacionado con la función general de la región prefrontal y por ende con la MO, se remite al año de 1848 y proviene de la experiencia clínica en humanos. Corresponde al caso de un sujeto joven de 23 años, quien sufrió una gra-

ve lesión cerebral traumática causada por un proyectil de alta velocidad, el cual comprometió en su trayectoria buena parte de la región cortical medial prefrontal, especialmente del hemisferio izquierdo.

En el caso del sujeto a quien se hizo referencia, de nombre Phineas Gage, concurrió una serie de circunstancias poco ordinarias, que han contribuido a su notoriedad. En primer lugar, el hecho mismo de la lesión, causada por una varilla metálica de 1,10 m de largo, por 6 cm de diámetro y un peso de alrededor de 6 k, impulsada por la explosión de una carga de dinamita, la cual hizo que la varilla penetrara por el pómulo izquierdo desde abajo, con una leve inclinación que la hizo salir por la región superior frontoparietal, destruyendo la mayor parte del lóbulo frontal izquierdo.

En segundo lugar, resulta notable no solamente que el paciente sobreviviera a semejante lesión, sino que incluso, ni siquiera perdiera el conocimiento como consecuencia de la misma: de acuerdo con el reporte del Dr. John Harlow, quien atendió la situación a dos horas escasas de haber ocurrido. En tercer lugar contribuyó sin duda, a la significación ulterior de este caso, el hecho de que el mencionado Dr. Harlow lo documentara escrupulosamente, no solo desde el punto de vista estrictamente médico, sino sobre todo desde el punto de vista comportamental. El primer reporte de Harlow apareció en el “Boston Medical and Surgical Journal”, tres meses después del accidente, pero el interés del médico por el mismo, se mantendrá incluso después de la muerte de Gage, ocurrida en 1860, en medio de una crisis de estatus epiléptico, seguramente consecuencia de su impresionante lesión. De hecho, en el año de 1867, Harlow donó al museo de la Escuela de Medicina de Harvard, el cráneo de Gage y la varilla causante de su lesión, donde se conserva hasta la actualidad.



Desde el principio las observaciones de Harlow, apuntan especialmente a poner de manifiesto los cambios intelectuales y de personalidad del paciente. En un artículo escrito a propósito de la muerte de Gage, hace la siguiente observación: “...la recuperación mental fue ciertamente parcial, permaneciendo sus facultades intelectuales decididamente alteradas, pero no totalmente perdidas; nada como demencia, pero si debilitadas en sus manifestaciones” (2).

La desatención relativa de la comunidad científica a estas observaciones durante las décadas siguientes, se expresó en que durante mucho tiempo la región anterior de los lóbulos frontales, se consideró como “región silenciosa” del cerebro, a la cual no se les atribuía ninguna función en particular. No obstante, algún interés causaron los trabajos de Ferrier (1878), los cuales consistieron principalmente en la práctica de ablaciones quirúrgicas de la corteza prefrontal de monos. En la descripción de sus resultados, el investigador señaló que si bien no se presentaban manifestaciones fisiológicas evidentes, era posible observar en los animales post-quirúrgicos “...una muy decidida alteración en el carácter y la conducta del animal, aunque resulta difícil describir la naturaleza de estos cambios” (2).

Como lo ha señalado Damasio (1996) lo más significativo del caso de Phineas Gage, para la investigación de la función de la región prefrontal, más allá de sus circunstancias excepcionales, ha sido la posibilidad de allegar por primera vez evidencia sólida, sobre la asociación de las más complejas características del psiquismo humano, con el funcionamiento de regiones delimitadas del cerebro, especialmente de la corteza cerebral prefrontal (3).

Abundante documentación clínica posterior, ha puesto de manifiesto no solamente una relación genérica entre la corteza cerebral prefrontal y

el comportamiento complejo, sino que se ha podido establecer de manera cada vez más precisa y específica, el compromiso de regiones particulares de la corteza prefrontal con por lo menos dos tipos de funciones; por una parte las asociadas con el control de la conducta: planificación y prospección de la acción y por otra parte, con la capacidad para ejecutar operaciones mentales abstractas (4). En relación con este último aspecto, quizá la correlación clínico-anatómica mejor descrita, la constituye aquella que se ha podido establecer, entre la capacidad operativa, uno de cuyos componentes más importantes es la MO y la corteza prefrontal (CPF) especialmente su región dorso lateral (CPFDL), cuya organización citoarquitectónica se muestra en la figura 1.

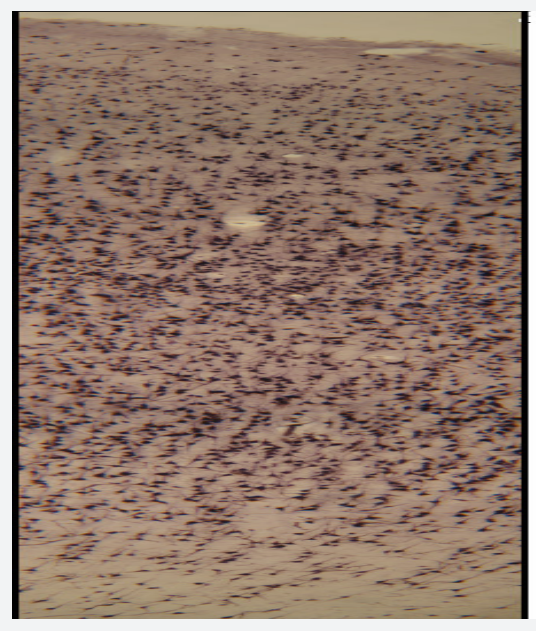


Figura 1. Microfotografía de una superficie de 640 x 3760 micras, tomada en la corteza prefrontal del hemisferio izquierdo (área 46) de un humano. Se observa la organización en seis láminas y una prominente lámina granular interna, que corresponde a la lámina IV. Se utilizó como método de tinción celular al anticuerpo NeuN, que permite identificar todas las neuronas, en este caso de la corteza cerebral. El procedimiento se realizó en el Centro de Estudios Cerebrales de la Universidad de Valle. (Ver anexo)

En la dirección de la caracterización y especificación de las funciones prefrontales, un desarrollo fundamental fue el trabajo de Jacobsen (1935, 1936), el cual continuó la línea de las lesiones quirúrgicas localizadas, practicadas en primates no humanos. Estos trabajos han sido no solo la base para el desarrollo de la conceptualización sobre la función prefrontal, sino que también introdujeron o por lo menos popularizaron, la utilización del paradigma experimental conocido como “respuesta diferida” (RD) (Delayed Response) que constituye el dispositivo experimental más apropiado para el estudio de la memoria operativa (5).

Este modelo experimental se desarrolla en tres fases: durante la primera se presentan los estímulos, que el sujeto debe recordar para ejecutar posteriormente una respuesta específica; durante la segunda fase se introduce un intervalo variable, generalmente no mayor de 15 segundos, durante el cual la información ya no se encuentra disponible; y en la tercera fase, se debe producir una respuesta específica de parte de los sujetos experimentales, utilizando la información presentada en la fase inicial. Este modelo, con múltiples variantes, ha constituido la manera casi universal de evaluar experimentalmente la MO.

En su trabajo clásico, Jacobsen removió la corteza prefrontal bilateral alrededor y dentro del surco principal, en dos chimpancés que posteriormente fueron evaluados en una tarea RD espacial. El procedimiento experimental consistía en mostrar al animal previamente deprivado de alimento, una ración de comida, la cual se colocaba aleatoriamente en uno de dos contenedores opacos; estos recipientes se emplazaban en ambos lados del campo visual del animal. Después de un intervalo de alrededor de cinco segundos, durante el cual los contenedores eran cubiertos, se permitía que el animal accediera libremente a los recipientes,

para lo cual debían estirar uno de sus brazos.

Los resultados mostraron que antes del procedimiento quirúrgico, los monos aprendían rápidamente la tarea y tenían un nivel de desempeño virtualmente sin errores; mientras que después del procedimiento, el desempeño se encontraba en el nivel de la respuesta por azar. No obstante, cuando no se introducía intervalo alguno después de la presentación de los estímulos, el desempeño de los animales se encontraba nuevamente dentro de límites normales. A partir de estos hallazgos, Jacobsen supuso que las regiones prefrontales removidas, estarían comprometidas en una “memoria de corto plazo”, necesaria para la realización de respuestas motoras complejas, guiadas por señales sensoriales que no estaban disponibles en el momento en el que se producía la respuesta. Sin duda, este trabajo sentó las bases tanto conceptuales como metodológicas, para el desarrollo contemporáneo del concepto de memoria operativa.

Registro de la actividad eléctrica de neuronas prefrontales

El siguiente referente a considerar proviene de la literatura electrofisiológica, específicamente de la línea de investigación inaugurada por los trabajos de Fuster y Alexander (1971), Kubota y Niki (1971). Estos trabajos introdujeron el registro de la actividad eléctrica de neuronas individuales de la corteza prefrontal, generalmente de primates superiores, durante la realización de tareas tipo RD. En el trabajo original de Fuster y Alexander, el hallazgo más notable consistió en la identificación de un subgrupo de neuronas de la convexidad lateral anterior del lóbulo frontal, cuya actividad de descarga se incrementaba, precisamente, durante el período del intervalo entre la presentación del estímulo y la respuesta motora, en las ya descritas tareas de RD (6).



Estas células recibieron la denominación de “células de memoria”, asumiendo que estas unidades mantendrían y conservarían la información sensorial necesaria para la ejecución de la respuesta motora, cuando dicha información no se encontraba presente. Correlativamente, en los animales con lesiones experimentalmente producidas en la corteza prefrontal, la eliminación de las mencionadas células de memoria, constituiría el sustrato neural de la incapacidad para ejecutar correctamente las tareas RD (5,7).

Por otra parte, observaciones sistemáticas de la actividad de neuronas individuales, localizadas en la corteza prefrontal de macacos, mientras ejecutaban una tarea de respuesta diferida visoespacial, permitieron describir “campos receptivos” para estas células. Los trabajos iniciales en esta dirección fueron realizados por Funahashi *et al.* (1989), quienes describieron grupos celulares que incrementaban su tasa de disparo hasta alcanzar el máximo, solamente cuando el estímulo (visual) se presentaba en una posición específica en el espacio. Este patrón de respuesta se mantuvo constante durante todos los ensayos, de forma tal que grupos diferentes, respondían a máxima frecuencia frente a localizaciones espaciales particulares (8).

El fenómeno descrito supone una suerte de modularización, o de subdivisión en “campos” espaciales para la memoria de información visual, a la manera como se encuentran organizadas las áreas primarias, en las cortezas sensoriales post-rolándicas (9). En esta dirección, Rainer *et al.* (1998), evaluaron 25 campos de memoria visual en monos *Rhesus*, asociados con la actividad de grupos neuronales localizados alrededor del surco principal del lóbulo frontal. Estos investigadores encontraron que estas células procesan información sobre objetos localizados en el campo visual contralateral, de una manera “altamente localizada” (10).

Utilizando el procedimiento experimental de registro de la actividad de neuronas individuales previamente descrito, el cual en opinión de Goldman-Rakic (1999) constituye quizá “...la más poderosa aproximación a la comprensión de las bases neurales de la conducta”, se desarrolló una serie prolífica de trabajos de investigación, que con el tiempo han resultado particularmente significativos en la construcción del concepto de memoria operativa (9). Para la presente revisión, nos limitaremos a hacer una breve referencia a dos de estos desarrollos, surgidos de problemas que emergieron a partir del planteamiento experimental original.

En primer lugar, desde las observaciones iniciales se formuló la pregunta sobre la presencia de células con las propiedades descritas, en otras áreas corticales diferentes a la CPFDL: si estructuras celulares con propiedades similares podrían ser identificadas en otras regiones corticales. El segundo problema surgió de la dificultad en los estudios originales, para caracterizar funcionalmente la actividad de las neuronas durante el período del intervalo: la pregunta básica era si realmente el fenómeno en consideración estaba relacionado con la “retención” de la información sensorial, o si bien se podría asociar a otro tipo de fenómenos, especialmente a la actividad preparatoria de la respuesta motora (11).

En relación con la primera cuestión, diversos trabajos investigaron patrones de actividad neuronal mediante registro de unidades únicas, especialmente en corteza de asociación sensorial: temporal y parietal. Los resultados de estos trabajos permitieron confirmar que neuronas de estas regiones corticales, presentan cambios de actividad durante el período del intervalo en tareas de RD. En esta dirección, Fuster y Jarve (1982) describen cambios en la “frecuencia de disparo”, en un porcentaje significativo de neuronas de la corteza temporal inferior, en ta-

reas de discriminación visual. Los autores pensaron que la actividad de estas células se asociaba con la retención transitoria de características visuales de los estímulos. De manera correlativa, utilizando la técnica de enfriar selectivamente las regiones de la corteza temporal inferior, se encontró una alteración en el desempeño de operaciones que implicaba retener información referente a características visuales de los objetos (12).

Zhou *et al.* (1996), utilizando un paradigma de registro similar con neuronas de la corteza parietal, en tareas de discriminación táctil en la ejecución, reportaron actividad sostenida de grupos neuronales, durante el intervalo en tareas RD (13). De igual manera, el enfriamiento de áreas posteriores de la corteza parietal de monos, produjo alteraciones en tareas RD que requerían retener en memoria información específicamente visuo-espacial. Basados en evidencia de este tipo, Quintana y Fuster (1999) concluyeron que existen “redes” de neuronas fronto-parietales y fronto-infratemporales, las cuales sustentan las funciones de la MO tanto visuo-espacial, como no visuo-espacial (14).

No obstante, a diferencia de las anteriores, las neuronas de la corteza prefrontal que se activan durante el intervalo en tareas RD, parecen servir a funciones más integrativas y parecen presentar un patrón de activación menos susceptible a la distracción. Quintana *et al.* (1999) describieron diferentes poblaciones de células en la CPFDL de monos, que presentaban patrones de respuesta variable, en función de las diferentes características de los estímulos (14). De igual manera, Bodner *et al.* (1996) describieron “niveles elevados de disparo” en la corteza prefrontal de macacos, durante el período del intervalo en tareas RD, que integraban información auditiva y visual (15). Fuster *et al.* (2000) propusieron que estas células, localizadas en la

corteza prefrontal, son cruciales en la integración de información sensorial de modalidad distinta, en particular de la información visual y auditiva (16).

El segundo desarrollo de la investigación al que se hará mención, se refiere a la identificación de sub-poblaciones neuronales diferentes dentro de la CPFDL, las cuales participarían, por una parte, en el mantenimiento e integración temporal de la información sensorial y, por otra parte, en la preparación de la actividad motora durante el intervalo que media entre la presentación de los estímulos y la respuesta.

Los estudios que utilizaron el registro de la actividad de neuronas individuales, desarrollados por el grupo de neurobiología de la Universidad de Yale, en los cuales se han utilizado diversas variantes del paradigma RD, permitieron la caracterización de al menos tres grupos de neuronas de la corteza prefrontal, cuya actividad se encuentra acoplada con las tres fases características en las tareas de RD. La fase de presentación de los estímulos (cueing), la fase correspondiente al intervalo mismo (delay), durante el cual la actividad se mantiene hasta por 20 segundos; y finalmente, la fase de “disparo” (response), durante la cual se realiza la acción específica (9).

Se ha propuesto que los diferentes grupos neuronales implicados en cada una de las fases del proceso, ocuparían diferentes posiciones en la “jerarquía laminar”, dentro de una columna cortical. Las columnas de la corteza cerebral, postuladas como unidades mínimas de procesamiento cortical, están constituidas por grupos de células organizadas ortogonalmente a la superficie cortical, con una extensión de alrededor de alrededor de 300 micras (17). Estas columnas a su vez, como ocurre con las neuronas individuales, estarían especializadas en el proce-



samiento de información procedente de un campo receptivo particular, de manera análoga a la organización descrita en cortezas sensoriales, particularmente la visual.

Finalmente, en relación con la actividad neuronal asociada con la preparación de las respuestas, diversos trabajos reportan activaciones de amplias zonas de la corteza cerebral, además de la corteza prefrontal, durante el período inmediatamente anterior a la realización de una acción. En particular se ha propuesto que la corteza prefrontal ventral, las cortezas parietales así como las denominadas “cortezas promotoras” y “motora suplementaria”, se activarían selectivamente en la situación que precede la ejecución de la acción, como una interfase entre la acción motora propiamente dicha y la información sensorial así como otros procesos cognitivos que la anteceden (18).

El modelo de la memoria operativa

Hacia el final de la década de los 60's del siglo pasado, la concepción más conocida sobre la manera como ocurren los fenómenos asociados con la memoria en humanos, se conocía con el nombre de “Gateway Theory” (Atkinson y Shiffring, 1968); esta aproximación consideraba el proceso de la información mnémica de manera lineal, como una sucesión de estadios o etapas de procesamiento a lo largo de un continuo temporal (19).

En el modelo mencionado, se postulaba específicamente una secuencia de “almacenes de memoria”, organizados de acuerdo con la duración de la información, los cuales la retenían en intervalos progresivamente más largos. Estos almacenes incluían las “memorias sensoriales” ultracortas, asociadas con los procesos de percepción, para luego pasar a un almacén de “corto plazo”, de capacidad limitada. La información que resultaba apropiadamente codi-

ficada y fortalecida mediante la repetición y la actualización (rehearsal), era transferida desde el almacén de corto término o “memoria primaria”, al “almacén de largo plazo” o “memoria secundaria”, en donde la información se mantenía de manera relativamente permanente (1,19).

Este tipo de modelos, de procesamiento secuencial o “en línea”, tenían una implicación clínica específica: una alteración del almacén de memoria de corto plazo necesariamente comportaría una alteración en el almacén de largo plazo, dada la relación de secuencialidad temporal entre ambos, prevista por el modelo. Sin embargo, Shallice y Warrington al comienzo de la década de los 70's reportaron un paciente quien como consecuencia de una lesión perisilviana izquierda, presentaba amnesia verbal de corto plazo, “virtualmente sin efecto de resencia” pero que exhibía no obstante, una memoria de largo plazo significativamente preservada (19).

En estas condiciones, si bien el concepto de dos “almacenes” o “sistemas” de memoria para “corto” y “largo” plazo se mantenía, no era posible considerar que se trataba de componentes de una secuencia lineal obligatoria, sino de fenómenos relativamente independientes, cuya organización podría ser “en paralelo”. Fue dentro de este contexto que Baddeley y Hitch (1974) presentaron el modelo de tres componentes, el cual constituye sin duda, la aproximación conceptual más ampliamente aceptada, para el fenómeno de la memoria operativa (1).

Formalmente definido, el término memoria operativa se aplica a un sistema de capacidad limitada, que es capaz de almacenar y manipular información, necesaria para el desempeño de tareas complejas, tales como el aprendizaje, la comprensión y el razonamiento. De acuerdo con Baddeley, fueron Daneman y Carpenter

(1980), quienes definieron las tareas de memoria operativa, como aquellas que simultáneamente requerían capacidad de almacenamiento temporal y capacidad de manipulación de la información (1).

Partiendo de esta consideración, los investigadores diseñaron una tarea que consistía en presentar a sujetos humanos, series de frases de las cuales debían recordar la última palabra; gracias a este procedimiento fue posible establecer la capacidad o span de la memoria operativa. Estos estudios otros encaminados en la misma dirección, mostraron una alta correlación positiva, entre éste span y otras capacidades cognitivas, tales como la comprensión, el razonamiento y la capacidad intelectual general, medida a través de pruebas estándar e incluso el éxito escolar (20).

El modelo de Baddeley y Hitch (1971), proponía un sistema con una arquitectura “tripartita”, que se estructuraba en torno a un subsistema principal de control atencional: el “Central executive”, el cual trabajaba de manera integrada con otros dos subsistemas dependientes adicionales: “slave systems”; estos últimos se diferencian entre sí, en principio, por el tipo de información que procesan, pero igualmente por las características de su operación (1).

De esta manera, se propone un sistema que procesa información auditiva y especialmente lenguaje hablado, denominado el “dispositivo fonológico” (phonological loop) el cual a su vez, está conformado por al menos dos componentes: un almacén temporal de información acústica cuyos contenidos desaparecen espontáneamente en un rango de menos de tres segundos, a menos que sean fortalecidos mediante la actualización o la repetición; se ha propuesto el área perisilviana izquierda, como posible sustrato neural para este almacén y el otro componente del dispositivo fonológico, lo constituye un siste-

ma de mantenimiento de la información acústica-verbal (habla), mediante la re-actualización articulatoria repetitiva, que permite mantener indefinidamente la información; el área de Broca (44) y el área 40 constituirían su más probable correlato cortical (1).

El segundo sistema subordinado (slave) en el modelo de memoria operativa, lo constituye un mecanismo que procesa información de tipo visoespacial, el cual se denominará “dispositivo visoespacial” (visuospatial sketchpad). En el caso de este sistema, se ha propuesto una distinción entre componentes visuales, componentes espaciales y posiblemente componentes “cinéticos”, considerando un extenso cuerpo de evidencia neuroanatómica, clínica e imagenológica, que tiende a sustentar la existencia de dos sistemas de procesamiento diferente, para las características de los objetos y para su localización en el espacio.

Desde el punto de vista de la organización cortical, se han propuesto las áreas 6, 19, 40 y 47 de Brodman, principalmente del hemisferio derecho, como sustrato cortical de estos dispositivos. Por otra parte, está bien establecido que vías diferentes: “ventral” vs. “dorsal”, sirven al procesamiento de información con estos contenidos y se encuentran segregadas aparentemente, desde la retina hasta la corteza prefrontal, aunque con un alto grado de interconexión (21).

Estos subsistemas cumplen a su vez con la doble tarea de ser dispositivos de memoria, que mantienen temporalmente la información específica con la cual están acoplados; mientras que por otra parte, realizan una función operativa, es decir de procesamiento de ese mismo material sensorial (1).

El tercer componente del modelo corresponde al “ejecutivo central” (EC); dentro de la formu-



lación original, este sistema se definió simplemente como un mecanismo de contención o de soporte (holding system). Pero como lo señala Baddeley, la concepción inicial se modificó bajo la influencia de la propuesta de Norman y Shallice (1980), que introdujo el concepto de “sistema de supervisión atencional”, para dar cuenta, entre otras cosas, de la disfunción cognitiva que se presenta en pacientes con lesiones en la región anterior del lóbulo frontal, fenómeno que en la literatura neuropsicológica se conoce con el nombre de “síndrome prefrontal” (22).

Esta formulación se diferencia de las concepciones anteriores, en particular de la teoría de “gateway” y de las concepciones de “memoria de corto plazo”, en dos aspectos. Por una parte, asume una arquitectura de múltiples componentes, por oposición a las concepciones de sistemas o módulos únicos; mientras que por otra parte, el modelo supone una relación o “interfase” muy importante con otros procesos cognitivos, como el aprendizaje, la comprensión y la capacidad para operar con nociones abstractas.

Finalmente el modelo de MO, después de casi tres décadas, experimentó una ampliación importante, propuesta por Baddeley (2003). De acuerdo con este autor a pesar del “éxito” del modelo original para explicar algunos fenómenos, el mismo presenta dificultades importantes, particularmente por la carencia de un mecanismo de almacenamiento para el EC (1).

El autor propone introducir un cuarto elemento al modelo, que denomina “Buffer episódico” (episodic buffer). Este dispositivo cuenta con tres características básicas de operación; en primer lugar se trata de un medio que almacena información de manera temporal, en segundo su capacidad es limitada y en tercer lugar, este mecanismo es capaz de integrar información procedente de una variedad de fuentes, mediante

la codificación de la información en un código multi-modal.

El buffer episódico es controlado por el EC, el cual accede a la información en él contenida, mediante procesos de atención consciente. El carácter episódico del buffer radica en que la información se integra en forma de “episodios”, de una manera similar a la propuesta por Tulving (2002) en el concepto de “memoria episódica”. Por otra parte, el concepto de buffer, hace referencia a la capacidad de este sistema de establecer “interfase” entre una amplia gama de fuentes de información, amplitud que necesariamente hace que el sistema tenga una capacidad limitada de almacenamiento (23).

La función del EC constituye el aspecto más discutido del modelo, entre otras cosas porque la definición de su operación se superpone con otros conceptos con los cuales sin duda se encuentra emparentado; en particular, con la noción de “función ejecutiva”, introducida por Stuss y Benson (1987) para caracterizar el conjunto de operaciones desempeñadas por la corteza prefrontal, en el proceso de organizar o ejecutar las secuencias de respuesta (22). Por otra parte, las funciones ejecutivas, corresponden al conjunto de procesos encaminados al control “superior” de las acciones para el logro de las metas del individuo, aún en contra de factores interferentes (24).

Haciendo parte de este conjunto se han propuesto, diversos procesos particulares tales como la auto-regulación de la conducta, el control de los procesos cognitivos, el establecimiento de metas, la monitorización de las tareas, la organización de respuestas a estímulos inmediatos, la conducta de planificación y el control de la atención, entre otros (25). Correlativamente Stuss y Benson, acuñaron la expresión “síndrome disejecutivo”, para describir el conjunto heterogé-

neo de manifestaciones o síntomas, que se producen como consecuencia de la lesión de la corteza prefrontal.

De igual manera Funahashi (2001) utilizó el término “control ejecutivo”, para referirse al “... mecanismo o sistema responsable por la operación coordinada de varios procesos, para alcanzar una meta determinada”. Dentro de este contexto, la memoria operativa, constituiría un mecanismo básico por medio del cual la corteza frontal ejerce su función de control. Este mecanismo representa una suerte de “estación de trabajo”, en la cual la información se está renovando constantemente, en función de los cambios continuos del medio interno y externo (26).

En relación con los posibles correlatos corticales del EC, en general parece existir consenso en torno a la implicación de las áreas de la CPFDL; no obstante, en el modelo original no se hace atribución específica de localización para este sistema. Parte de la dificultad vinculada con las cuestiones de “localización”, se relaciona con el hecho según el cual, este mecanismo se encontraría ampliamente distribuido no solamente dentro de la corteza prefrontal, sino también en áreas posteriores de asociación sensorial (7).

No obstante, algunos investigadores basados en evidencia procedente principalmente del campo de la imagenología funcional (27), han propuesto la “lateralización” de funciones dentro de la región prefrontal, en lo relacionado con tareas de memoria. Se ha propuesto que las actividades de codificación mnémica, estarían asociadas con la corteza prefrontal izquierda, en particular con las áreas dorsolateral, ventrolateral y anterior. Mientras que las tareas relacionadas con la recuperación (retrieval) de información almacenada, dependerían de la actividad de la corteza prefrontal derecha y de la corteza parietal superior; a su vez, la región frontal presentaría segregación fun-

cional entre regiones dorsales asociadas con el monitoreo de contenidos internos, mientras que las regiones ventrales estarían asociadas con el procesamiento de claves externas.

Otros investigadores, han presentado resultados diferentes; en particular, Kelly *et al.* (1998), señalan que los patrones de lateralización, no corresponden a la dicotomía codificación vs. recuperación, sino que obedecen al tipo de material procesado. De esta manera, los autores encontraron que el material verbal (palabras), producía activación del hemisferio izquierdo, mientras que la presentación de objetos sensorialmente complejos, como rostros, producían respuestas principalmente en el hemisferio derecho; adicionalmente los investigadores encontraron que, cuando los estímulos eran “objetos nombrables”, se producía una activación relativamente simétrica de los dos hemisferios (28).

Aproximaciones desde las neurociencias

Como se mencionó inicialmente, el concepto de memoria operativa fue asimilado por las neurociencias en la medida en que ofrecía una alternativa conceptual y metodológica, relativamente económica, que permitía organizar y dar sentido a un conjunto heterogéneo de observaciones clínicas y datos experimentales, referentes al funcionamiento de las regiones corticales prefrontales. No obstante, aunque el modelo original fue acogido con entusiasmo por amplios sectores de investigadores, en la medida que se fueron haciendo precisiones, surgieron los grandes temas de debate, representados por puntos de vista generalmente sustentados en diversas fuentes de datos. Debates que en buena medida han dado forma, a la investigación de las funciones de la corteza prefrontal.

En este contexto aunque existe un gran número



de tópicos controversiales, quizá tres de ellos han sido los más importantes, o al menos los más frecuentemente planteados en la literatura especializada. En primer lugar, el concerniente con la manera como estaría organizada la CPF para las tareas de memoria operativa; en segundo lugar, la cuestión referente a la caracterización funcional del proceso descrito como memoria operativa y en tercer lugar, el estatuto del ejecutivo central, propuesto en el modelo tripartito de Baddeley y Hitch.

En la reseña que se hace a continuación se intenta presentar estas cuestiones, desde la perspectiva de tres grupos de investigación especialmente significativos en este campo. Se trata del grupo de la Universidad de Yale (USA), encabezado por la recientemente fallecida Patricia Goldman-Rakic; del grupo establecido principalmente en la Universidad de McGill y en el Instituto Neurológico de Montreal, liderado por Michel Petrides; y finalmente el grupo de la Universidad de California (UCLA), cuyo representante más significativo es Joachin Fuster.

Goldman-Rakic (1999), propuso que la corteza prefrontal dorso lateral, como totalidad, tiene como función genérica la memoria operativa, la cual consiste en la capacidad para realizar “representaciones internas” del mundo externo y mantenerlas a disposición, mientras se produce su procesamiento; de esta manera se mantiene un contacto fluido de información entre el cerebro y el medio. Por otra parte, ese mismo proceso se encuentra iterativamente representado en diversas subdivisiones de la corteza prefrontal, cada una de las cuales integra atención, memoria, el componente motor y posiblemente dimensiones afectivas de la conducta, en razón de las redes de conectividad de la corteza prefrontal con las otras áreas del cerebro: sensoriales, motoras y límbicas. Se considera que el mecanismo de la memoria operativa está en base de

la capacidad para realizar operaciones cognitivas complejas. Esta propuesta se aparta del modelo clásico de la memoria operativa, en algunos aspectos centrales (9).

De acuerdo con la autora, “...La memoria operativa es la habilidad de mantener ítems de información transitoriamente a disposición, al servicio de la comprensión, el pensamiento y la planificación. La memoria operativa comprende tanto funciones de almacenamiento, como de procesamiento. La memoria operativa funciona como un sitio de trabajo, para mantener ítems de información en la mente, en la medida que son recordados, manipulados o asociados a otras ideas de información entrante” (29).

El trabajo de este grupo comprende una abundante documentación experimental, a partir del uso de técnicas de imagen funcional, procedimientos electrofisiológicos, descripción histológica y trabajos con lesiones experimentales. De este conjunto se pueden destacar dos conclusiones, que parecen las más relevantes en relación con el concepto de MO.

La primera se relaciona con la llamada teoría de la “especificidad de dominio”, de acuerdo con la cual, los múltiples subsistemas de la memoria operativa, localizados en la corteza prefrontal de los primates superiores, especialmente de humanos, estarían asociados con modalidades sensoriales o “dominios de información” específicos. Cada uno de estos dominios, tendría una localización anatómica determinada y dispondría de mecanismos operativos y de almacenamiento, adaptados al contenido (sensorial) específico de la información a procesar (30).

El patrón general de organización topográfica dentro de la corteza prefrontal, supone que para el procesamiento de la información viso-espacial en tareas de MO, se reclutan neuronas lo-

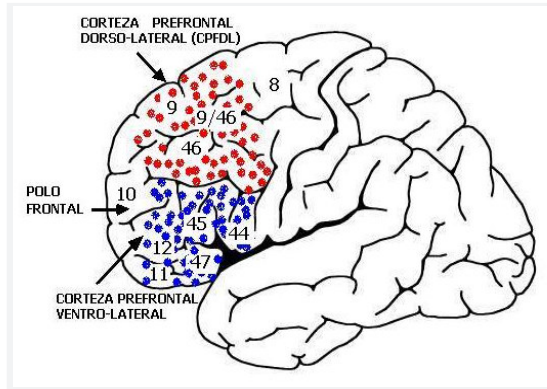


Figura 2. Cara lateral del hemisferio izquierdo de la corteza cerebral humana. Se muestran los tres componentes básicos de la superficie prefrontal lateral: la CPFDL, la CPFVL y el polo frontal. Se indican, además, las áreas citoarquitectónicas de acuerdo con la nomenclatura de Brodman (1908).

calizadas en áreas de la convexidad dorso-lateral, correspondientes a las áreas 9, 46 y 9/46 de Brodman (Figura 2) tanto para el acceso a información de largo plazo, como para la representación de la acción inmediata. En contraste con lo anterior, cuando se trata de tareas de MO, en las cuales se procesan características (visuales) de los objetos, las áreas implicadas serían las porciones inferiores ventrales de la corteza prefrontal, que corresponden a las áreas 45, 12 y 47 de Brodman. Finalmente, cuando se trata de información asociada con procesos de información codificados lingüísticamente, resulta comprometida un área de la corteza prefrontal, más inferior y más anterior, que la implicada en el procesamiento de características de los objetos (9,29).

Una fuente de soporte para esta aproximación conceptual, proviene de la organización del sistema visual en las cortezas post-rolándicas, en primates superiores incluyendo humanos. Se han descrito dos trenes o “corrientes” (stems), compuestos por series de áreas corticales conectadas recíprocamente entre sí y organizadas de manera jerárquica, las cuales se originan en la corteza visual primaria (V1) a partir de ella

divergen: una siguiendo un curso dorsal a través de la corteza parietal superior y otra siguiendo un curso ventral a través de la corteza temporal inferior.

Evidencia comportamental obtenida en primates con lesiones en áreas específicas, así como evidencia electrofisiológica, ha permitido establecer que el tren dorsal procesa información espacial y la relacionada con la guía visual de los movimientos en el espacio. Por su parte la corriente ventral, se asocia con el procesamiento de información relacionada con las características visuales de los objetos.

Desde el punto de vista de la conectividad con al corteza prefrontal, se ha descrito que el tren dorsal proyecta y “remata” en la CPFDL; en y alrededor del surco principal en cerebro de monos, región que corresponde al área 46 de Brodman; mientras que el tren ventral proyecta a la región ventral prefrontal CPFVL, en regiones localizadas debajo del surco principal en cerebro de macacos, las cuales corresponden a las áreas 45 y 12 de Brodman (Figura 2). Desde esta perspectiva, resulta claro que existiría una segregación en el procesamiento de la información visual, en las modalidades que corresponden a la percepción del espacio: “donde” y a las de identificación de características de los objetos: “que” (21).

El segundo aspecto de la conceptualización del grupo de la Universidad de Yale, que se destacará en la presente revisión, hace referencia al mecanismo del “ejecutivo central” propuesto en el modelo de la MO. Los investigadores de este grupo consideran que, en primer lugar, no se ha aportado evidencia experimental o clínica concluyente, que permita inferir la existencia de este mecanismo. En segundo lugar, una arquitectura de sistemas modulares, con procesamiento en paralelo, como la propuesta por la teoría de espe-



cificidad de dominio, eliminaría la necesidad de un mecanismo central polimodal, tal como se encuentra descrito en el modelo original. Desde esta concepción, los denominados procesos ejecutivos, podrían ser mediados por las interacciones entre distintos sistemas, funcional y anatómicamente segregados. El control ejecutivo, correspondería a una “propiedad emergente”, de la actividad integrada de estos sistemas (9).

Desde otra perspectiva conceptual Petrides (2000), ha propuesto una interpretación funcional alternativa, de la segregación topográfica dentro de la corteza prefrontal dorsolateral media. En general, la diferencia principal con relación al grupo de Yale, estriba en el criterio para la diferenciación funcional, que en este caso está dado por el “tipo de procesamiento” que realizarían las distintas regiones prefrontales y no por el “tipo” o “modalidad sensorial” de la información procesada (31).

La anterior aproximación, que se ha denominado hipótesis del “doble nivel de procesamiento de la información” dentro de la corteza prefrontal, establece que las regiones ventrales laterales, que corresponden aproximadamente a las áreas 45 y 47/12 de Brodman, constituyen los “receptores primarios” de la información sensorial, procedente de regiones corticales posteriores. La región en consideración, ejecutaría procesamiento de “primer nivel” con la información recibida: mantenimiento, atención selectiva, comparaciones, juicios de novedad relativa etc.; tales procesos se caracterizarían además, por desarrollarse bajo el control voluntario del sujeto.

Por su parte la CPFDL estaría implicada en un procesamiento de “segundo nivel” de la información sensorial: particularmente el monitoreo y la manipulación de la información, en función de la planificación de la conducta o de las demandas de las acciones en curso. Por lo demás, los dos

niveles de procesamiento, tanto de la memoria como del nivel ejecutivo, están implicados de manera conjunta y usualmente simultánea (31).

La fuente principal de evidencia empírica, aunque no la única, para estas formulaciones ha procedido del campo de la imagenología funcional; campo dentro del cual también se han utilizado ampliamente, los paradigmas comportamentales de respuesta diferida. En particular cabe destacar una variante de esta metodología, desarrollada por este grupo, que se denomina “tareas auto-organizadas” (self-ordered tasks), en la cual es posible evaluar los procesos de revisión o monitoreo de la información “interna”, que el sujeto requiere para la correcta realización de una actividad orientada hacia una meta específica. La novedad de la estrategia propuesta consiste en que se combinan los aspectos de retención transitoria de la información, con la mencionada demanda de monitoreo del contenido presente en la memoria de corto plazo (32).

En la situación más sencilla de este tipo de paradigmas, se pide a sujetos humanos que memoricen listas de números, que luego se van presentando dentro de secuencias aleatorias, de manera que el sujeto debe determinar si ya fueron presentados o no. Esta tarea implica, además de los requerimientos de atención y memoria, el control continuo del contenido de la propia memoria y de la secuencia de la actividad. En estudios de lesión prefrontal experimental en primates no-humanos, así como en el de lesiones de la CPFDL en sujetos humanos, los autores reportan que cuando se utiliza la variante “auto-ordenada” de las tareas de tipo RD ya descrita, se encuentra que el desempeño se altera de manera muy considerable. Sin embargo lo que resulta más significativo, lo constituye el hecho de acuerdo con el cual, estos sujetos mantienen niveles normales de respuesta en tareas estándar de memoria, tales como listas de pala-

bras, span de dígitos o recuerdo de historias (31).

Los procesos de nivel “superior”, asociados con el monitoreo y la manipulación de la información, dependen de la actividad de la CPFDL, la cual se encuentra localizada por encima del surco principal en primates no-humanos y en la región media del giro frontal superior en humanos; áreas 46, 9 y 9/46 en la nomenclatura de Brodman (Figura 2). Señalan los autores que, de acuerdo con la evidencia de los estudios con lesiones experimentales circunscritas, en estas funciones se encuentra comprometida principalmente el área 46, teniendo en cuenta que solo la lesión de esta área produce un déficit profundo y permanente en las mencionadas tareas auto-ordenadas de memoria operativa, mientras que lesiones del área nueve se traducen en un déficit considerablemente menor.

De esta manera, la organización de la memoria operativa en la CPFDL, correspondería a una jerarquía de procesos y no a la modalidad sensorial de la información. Desde esta interpretación, el dispositivo central de control de procesamiento multi-modal, el EC en el modelo original, estaría representado por el área 46 en la CPFDL, teniendo en cuenta su función de control de los procesos y de los contenidos presentes en el almacén temporal.

La necesidad de postular un mecanismo de control ejecutivo de los procesos de memoria, en general, ha sido formulada por Buckner (2003) quien señala que dado el enorme volumen de información disponible en la memoria, se requiere de un mecanismo de control capaz de seleccionar el material específico, requerido en cada momento. Para el autor, la corteza prefrontal estaría organizada de acuerdo con un gradiente funcional anatómico antero-posterior; en el cual las regiones prefrontales posteriores se organizan de acuerdo con el princi-

pio de “especificidad de dominio”, mientras que las regiones anteriores lo hacen de acuerdo con el “tipo de procesamiento”, generalizando los dominios informáticos (33).

En una dirección parcialmente coincidente con la del grupo canadiense Rowe *et al.* (2000), han cuestionado el modelo de la memoria operativa, señalando que en tareas de RD, la actividad sostenida que se ha descrito en subpoblaciones neuronales localizadas en la CPFDL, no corresponde necesariamente a procesos de memoria; es decir, que la actividad de estas neuronas no se correlaciona unívocamente con el mantenimiento transitorio de la información, para la ejecución de determinadas tareas, como lo postula el modelo de la memoria operativa. Esta actividad, por el contrario, estaría asociada con procesos de atención y más específicamente de “selección” de información, principalmente de origen sensorial, contenida en las cortezas posteriores. Los autores diseñaron un paradigma experimental de RD, que les permitió disociar los componentes de memoria (“retención”) de los de atención (“selección”) de la tarea. Utilizando registro de fMRI encuentran que, la activación del área 46 prefrontal, se asocia con la selección de información, mientras que el mantenimiento, está asociado con la activación de la corteza intra-parietal y del área 8; es decir, con áreas sensoriales asociativas y con áreas asociadas con programación motora (11).

En esta misma perspectiva que enfatizan los procesos de atención presentes en los procesos de MO, Curtis *et al.* (2000) señalaron que la función de la CPFDL, se relacionaba con un proceso de control atencional superior no mnémico, que seleccionaba o sesgaba (bias), la actividad de las cortezas posteriores, durante el desarrollo de una operación de procesamiento cognitivo de manera que se activaban



selectivamente “representaciones internas”, estas sí almacenadas en cortezas posteriores de asociación sensorial (34).

Para describir los mecanismos propios de la MO, Fuster (2002) partió de la consideración según la cual, la función más general de la corteza prefrontal es “...la organización temporal de las acciones dirigidas a metas, tanto biológicas como cognitivas”. La memoria operativa constituye uno de los mecanismos mediante los cuales, la corteza prefrontal establece un vínculo temporal entre la percepción y la acción, como mecanismo de “temporalización” del comportamiento (35).

El autor señaló que, las redes neuronales del lóbulo frontal representan memorias motoras o ejecutivas, y son las mismas que en cooperación con otros sistemas cerebrales, se encargaban de la organización temporal del comportamiento. La corteza prefrontal “en la cúspide del ciclo percepción-acción”, juega un papel fundamental en la mediación de contingencias a través del tiempo; este papel está basado en el entre-juego de dos funciones cognitivas de corto término: una retrospectiva, denominada “memoria perceptual activa de corto término” y otra prospectiva: “memoria motora activa”, o “set atencional”. La corteza prefrontal establece la mediación entre estos dos tipos de contingencias: perceptuales y motoras. Las contingencias sensoriales son consideradas “retrospectivas”, mientras que las acciones motoras o los planes de acción constituyen eventos “prospectivos”. El correlato neural de ambos fenómenos está dado por circuitos intracorticales; en el primer caso, circuitos entre la CPFDL y las cortezas sensoriales posteriores, mientras que el segundo caso estaría representado por circuitos intrafrontales, entre la CPFDL y las regiones promotoras (5,7,35).

La evidencia sobre la que se fundan estas caracterizaciones, proviene principalmente de experi-

mentos con registro de la actividad de neuronas individuales en la corteza prefrontal, a los cuales ya se hizo mención. Quintana y Fuster (1999) mediante una tarea RD, con probabilidades de asociación variable entre un estímulo visual y una respuesta motora de tipo manipulativo, describieron en CPFDL dos categorías de “células de memoria”. Por una parte, un grupo que se “acopla” a las características sensoriales de los estímulos, en tanto que el otro grupo lo hace con las características de la respuesta motora (14). De igual manera, en un desarrollo más reciente Takeda y Funahashi (2002), registraron la actividad de neuronas individuales de la corteza prefrontal de macacos, mientras desempeñaban tareas de respuesta oculo-motora diferida con información espacial. Los investigadores encontraron subpoblaciones diferentes que codifican la localización del estímulo visual vs. la dirección de la respuesta oculo-motora. Los autores concluyeron que la transformación del (ingreso) visual en la respuesta motora, ocurre en la CPFDL, mediante un proceso que se desarrolla gradualmente durante el intervalo (36).

La identificación de tipos diferentes de poblaciones neuronales en la corteza prefrontal, en función de su activación con el componente perceptual, o bien con la preparación para la acción, llevó a la propuesta de que, la actividad de estas dos poblaciones celulares, organiza la secuencia del comportamiento en función del tiempo. De esta manera, el grupo de neuronas acopladas a la información sensorial estaría enfocado sobre “el pasado inmediato”, es decir hacia la información sensorial que acaba de acontecer, mientras que el segundo grupo, lo estaría sobre la respuesta motora que no se ha producido aún, estaría enfocado hacia el “futuro inmediato” (35).

Circuitos de la memoria operativa

A pesar de las divergencias en cuestiones parti-

culares reseñadas anteriormente, un aspecto central de acuerdo entre virtualmente todos los autores, consiste en considerar que la clave en la descripción de la función de la memoria operativa, pero de igual manera de otras funciones superiores, está dada por la caracterización de los patrones de conectividad cortical; es decir, de los circuitos que se establecen entre las diversas estructuras implicadas en los procesos en consideración (7,9,31,37).

A partir de la información presentada hasta el momento, tanto desde el campo de la experiencia clínica, como desde las diversas modalidades experimentales utilizadas para evaluar la memoria operativa, parece claro que su organización cortical podría entenderse como un conjunto de circuitos, como una red de patrones de conexiones o incluso como un “sistema funcional”, cuyos componentes básicos comprenden el almacenamiento transitorio de la información, así como la realización de un conjunto de operaciones orientadas a la resolución de problemas. Es materia de discusión sin embargo, si todo el sistema de memoria operativa se encuentra coordinado por un dispositivo único, que correspondería al “ejecutivo central” propuesto en el modelo original de Baddeley, o si bien, como lo piensan otros investigadores no existiría un mecanismo de este tipo y se trataría más bien de propiedades emergentes de toda la corteza prefrontal.

La CPFDL establece contactos sinápticos con virtualmente todas las regiones del cerebro, de hecho Fuster (2001) señaló que se trata de la región del cerebro más interconectada con otras estructuras (7). No obstante sus “patrones de conectividad” no solamente varían en procedencia y destino, sino también en su peso sináptico relativo. De esta manera, en general la región prefrontal dorsal, está comunicada con la corteza parietal superior y el giro del cíngulo; mien-

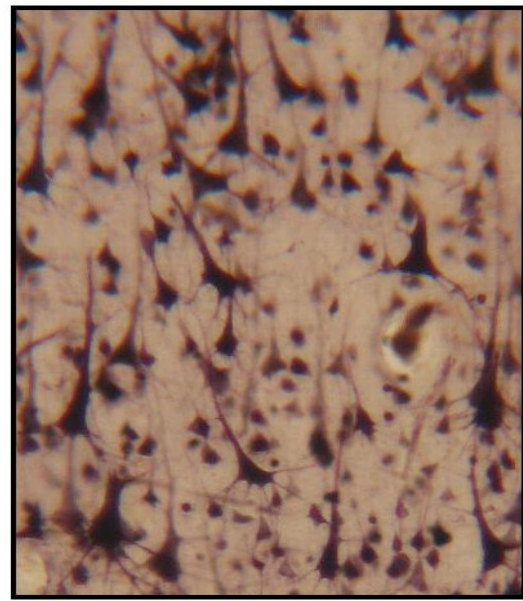


Figura 3. Microfotografía que muestra detalle de las neuronas piramidales en el límite entre las láminas III y IV, estas células conforman mediante sus axones principales y colaterales, los circuitos asociativos e intrínsecos de la MO. Las neuronas más grandes tienen entre 20 y 30 micras en su base. La microfotografía se realizó en el Centro de Estudios Cerebrales de la Universidad de Valle, utilizando el anticuerpo NeuN como marcador celular. (Ver anexo)

tras que la región prefrontal ventral, se comunica con las regiones parietales y temporales inferiores, así como con regiones límbicas ventrales.

Dentro de este marco general, las conexiones denominadas “córtico-corticales” son aquellas que conforman circuitos recíprocos entre neuronas piramidales, localizadas tanto en la CPFDL como en las cortezas de asociación postrolándica (Figura 3). Por regla general estas neuronas piramidales, se localizan en las láminas II y III de las columnas que conforman la corteza cerebral; estos circuitos realizan conexiones de tipo excitatorio-excitatorio, por la acción del neurotransmisor glutamato, presente en los terminales de los axones principales de estas neuronas. Adicionalmente, las neuronas de



la corteza prefrontal hacen también sinapsis sobre interneuronas que al ser estimuladas, inhiben la actividad del circuito, mediante la acción del neurotransmisor GABA. De esta manera, la propia corteza prefrontal regularía el flujo de información que procede de las cortezas sensoriales; la información transferida mediante este circuito a la corteza prefrontal, constituiría el insumo básico de los procesos de memoria operativa. Por otra parte, la CPFDL establece conexiones cortico-corticales con las regiones pre-motoras y por esta vía incide en la generación de respuestas motoras, voluntarias y autónomas a través de conexiones recíprocas con las áreas 6, 8 y 44 de Brodman (37,38).

Los circuitos “córtico-subcorticales” de la CPFDL relacionados con la MO, se establecen principalmente con los ganglios basales. Constituyen proyecciones unidireccionales hacia la cabeza del núcleo caudado, las cuales regresan a la corteza prefrontal, por vía talámica. Se han descrito por lo menos cinco circuitos de este tipo, de los cuales al menos tres se consideran asociados con funciones cognitivas. Por otra parte, existe evidencia de la alteración de las tareas de la memoria operativa, en pacientes con lesiones de estas estructuras (39).

La función de estos circuitos se asocia probablemente, con la verificación y la corrección de los contenidos que están presentes en cada momento en la corteza prefrontal, mediante un mecanismo de comparación y corrección (40). De igual manera se ha propuesto que los circuitos fronto-estriatales, en relación con funciones cognitivas cumplirían una tarea correlativa a la que ha sido descrita para funciones motoras: la ejecución de las acciones en un programa temporal apropiado. Los ganglios basales determinarían el inicio del almacenamiento de información en la MO, mediante la desinhibición de los circuitos tálamo-corticales, activando una suer-

te de “compuerta selectiva” para la rápida actualización de la información relevante, en la ejecución de las tareas en curso (41).

Las conexiones intrínsecas relacionadas con el procesamiento de la MO, se establecen típicamente entre los módulos o “columnas” de la misma CPFDL, mediante colaterales axónicos originados en las neuronas piramidales de la lámina III, reguladas por cohortes de interneuronas inhibitorias cuyos axones se localizan dentro y fuera de los módulos corticales. Estos “circuitos intrínsecos”, serían responsables del mantenimiento transitorio de la información procedente de las áreas corticales posteriores, así como de parte de su procesamiento durante los procesos de la memoria operativa.

El grupo de la Universidad de Pittsburg encabezado por David Lewis, ha trabajado en la descripción de la estructura, la arquitectura y la “circuitería” de la CPFDL, tanto en humanos como en otros primates superiores. Basados principalmente en la utilización de técnicas de marcación, por medio de transporte anterógrado y retrógrado a través de los axones de neuronas piramidales, los investigadores de este grupo han caracterizado dos tipos de proyecciones excitatorias originadas ambas, en neuronas piramidales de la lámina III de la CPFDL, principalmente áreas 46 y 9 de Brodman. El primer tipo de proyecciones constituidas por los axones principales, termina por regla general en la corteza de asociación parietal posterior, en el 95 por ciento de los casos sobre los tallos de espigas de las neuronas piramidales. A su vez, las células de la corteza parietal proyectan “de regreso” hacia la corteza prefrontal, constituyendo un circuito excitatorio-excitatorio, mediado por conexiones largas cortico-corticales. Estas terminaciones, por efecto de la tinción utilizada, conforman patrones de “bandas” (stripes), similares a los descritos en cortezas sensoriales y

compatibles con una organización en columnas corticales (42).

El segundo circuito está conformado por colaterales de los axones principales los cuales, sin abandonar la corteza cerebral, se proyectan “horizontalmente” sobre células localizadas en un rango hasta de 600 micras; estas proyecciones son igualmente recíprocas, excitatorias y ocurren en el 90 por ciento de los casos sobre el tallo de las espinas de neuronas piramidales, conformando de esta manera, un segundo circuito excitatorio local o intrínseco (Figura 3). Estos dos circuitos excitatorio-excitatorios, denominados por los autores como “asociativo” e “intrínseco” respectivamente, constituirían el núcleo fisiológico básico para los procesos de memoria operativa, que implican el mantenimiento temporal de la información relevante, mediante la activación de estos “circuitos reverberantes” (43,44).

Finalmente existen conexiones intrafrontales, conformadas mediante paquetes de fibras cortas en “U”, las cuales establecerían relaciones recíprocas entre áreas próximas, dentro de la corteza prefrontal. Estas conexiones se establecen principalmente con el área 10 (polo frontal) y con las cortezas prefrontales orbitales y mediales; de igual manera, mediante fibras comisurales que transcurren a través del cuerpo calloso, se establecen circuitos recíprocos con la CPFDL homóloga del hemisferio contra lateral. Estos circuitos que como ya se dijo, probablemente serían responsables de al menos parte del procesamiento atribuido a la memoria operativa.

Existe evidencia procedente principalmente de trabajos con imagen funcional, de acuerdo con la cual se encuentra activación de áreas frontales polares, en tareas de control cognitivo superior, tales como monitoreo e integración de submetas en tareas de MO (45). Integración y sín-

tesis de los resultados de operaciones cognitivas desempeñadas de manera separada (46). Así como coordinación y transferencia entre procesos operativos (47).

De igual manera, se ha relacionado la activación de áreas prefrontales dorsolaterales derechas, con aspectos específicos del procesamiento atribuible a la función de la MO, tales como la aprehensión de situaciones cognitivas (48). Igualmente se ha sugerido que el hemisferio izquierdo resulta activado selectivamente, con formas de razonamiento “probabilístico”, mientras que el hemisferio derecho se activa, cuando se trata de “razonamiento deductivo” (49). En este mismo contexto, se ha descrito la participación de las regiones prefrontales derechas en el razonamiento deductivo, cuando no existe un referente conceptual concreto o cuando se trata de situaciones conflictivas o incoherentes (50).

Conclusión

A partir de las descripciones anteriores, referentes a la conectividad de la CPFDL, se puede postular que la función de la MO dependería de la actividad integrada de por lo menos cinco tipos de redes o circuitos neuronales (Figura 4). En primer lugar, aquellos que establecen relación recíproca con las áreas de corteza posterior los cuales, de acuerdo con Fuster (2001), podrían incorporar información de cuatro modalidades básicas: auditiva procedente de la región temporal superior, visual de la región temporal inferior, táctil del área parietal anterior y espacial originada en la corteza parietal posterior; estas redes se asocian con la recuperación de información codificada como memoria de largo plazo (7).

Los circuitos intrínsecos reverberantes, en áreas delimitadas de CPFDL, constituirían el correlato más probable para la función de mantenimiento temporal de la información recuperada de la

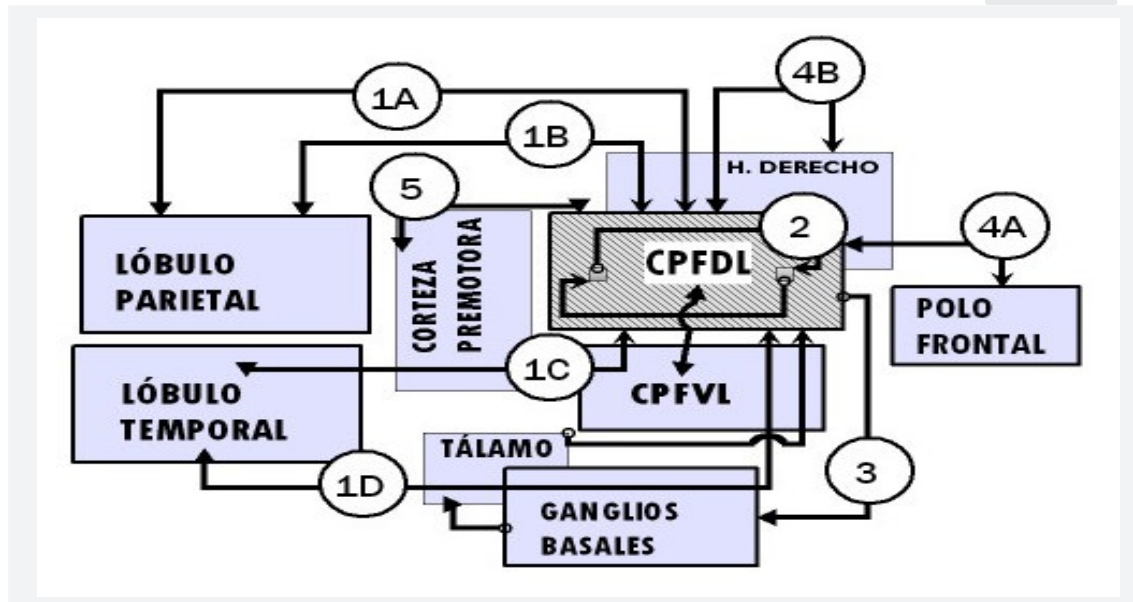


Figura 4. Diagrama de la conectividad de la CPFDL relacionado con las tareas de memoria operativa. Los cinco circuitos básicos corresponden a: 1. (A, B, C, D): conexiones cortico-corticales largas, entre la CPFDL y las cortezas posteriores. (2): circuitos intrínsecos. (3): Circuitos fronto-estriatales. 4. (A, B): circuitos intrafrontales. (5): circuitos con la corteza premotora.

manera que se señaló previamente. Es materia de discusión si estos circuitos se limitan a mantener la información, o si su función es la de activar redes localizadas en cortezas posteriores o finalmente, si son responsables de mantener y procesar la información. Los circuitos fronto-estriatales, se asocian a funciones que no están relacionadas con el mantenimiento o con el procesamiento de la información, sino con la regulación y auto-corrección del proceso.

Por otra parte el conjunto de operaciones propias de la MO, podría tener dos rutas no necesariamente excluyentes. Procesamiento segregado de manera jerárquica dentro de la CPF, como lo sugiere Petrides (2000); o bien que las funciones de CPFDL impliquen algunos aspectos de procesamiento, pero que al mismo tiempo permitan establecer interfase con otras áreas de la corteza prefrontal, como la región polar y el hemisferio contralateral, en las cuales tendría lugar un procesamiento que completa o controla los procesos de la MO (31). Finalmente, la red

neural de la memoria operativa se cierra con la salida hacia las áreas premotoras, relacionadas con la preparación y programación de las respuestas.

El estudio de la memoria operativa constituye quizá, uno de los mejores ejemplos de integración del saber y las experiencias procedentes de campos disciplinares que en el pasado reciente, se consideraban muy poco relacionados. La investigación empírica, unida a la observación clínica y a la reflexión crítica, han permitido aproximarse de forma cada vez más integral a la manera como probablemente tienen lugar procesos psicológicos complejos, como el descrito. Así mismo el trabajo integrado en este campo, ha dado lugar a la generación de modelos no solamente de alto valor heurístico, sino también útiles desde el punto de vista de su aplicación a diferentes dominios, que incluyen la clínica de las enfermedades neurológicas y “mentales”, así como el campo educativo y el del diseño de procesos e informática, entre otros.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses Regional Bogotá por el suministro de especímenes, para el estudio de los circuitos corticales. A la Vice-rectoría de Investigaciones de la Universidad del Valle por el apoyo financiero. A la Dra. Martha Isabel Escobar por el apoyo en los protocolos de inmunohistoquímica y por la revisión crítica del manuscrito. A los Drs. Liliana Villamil, John Umbarila, Oscar Perlaza y Efraín Buritica por su apoyo técnico.

Referencias

1. **Baddley A.** Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews. Neuroscience.* 2003; 24: 829-839.
2. **O'Driscoll K, Leach JP.** "No longer Gage": an iron bar through the head. Early observations of personality change after injury to the prefrontal cortex. *British Medical Journal.* 1998; 317: 1673-4.
3. **Damasio A.** El error de Descartes. Barcelona: *Grijalbo*; 1996: 25-50.
4. **Luria AR.** El cerebro en acción. Barcelona: *Martinez-Rocca*; 1974: 5-20.
5. **Fuster J.** Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Research Bulletin.* 2000; 52: 331-336.
6. **Kubota K, Niki H.** Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *Journal of Neurophysiology.* 1971;34: 337-347.
7. **Fuster JM.** The Prefrontal Cortex-An Up-date: Time Is of the Essence. *Neuron.* 2001; 30: 319-333.
8. **Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS.** Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology.* 1989; 61: 331-349.
9. **Goldman-Rakic PS.** The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 1999; 46: 650-661.
10. **Rainer G, Asaad WF, Miller EK.** Memory fields of neurons in the primate prefrontal cortex. *Proceedings of National Academy of Sciences-USA.* 1998; 95: 15008-13.
11. **Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RSJ, Passingham RE.** The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory?. *Science.* 2000; 288: 1656-1661.
12. **Fuster JM, Jarvey JP.** Neuronal firing in the inferotemporal cortex of the monkey in a visual memory task. *The Journal of Neuroscience.* 1982; 2: 461-75.
13. **Zhou YD, Fuster JM.** Mnemonic neuronal activity in somatosensory cortex. *Proceedings of National Academy of Sciences-USA.* 1996; 93: 10533-7.
14. **Quintana J, Fuster JM.** From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cerebral Cortex.* 1999; 9: 213-221.
15. **Bodner M, Kroger J, Fuster JM.** Auditory memory cells in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport.* 1996; 7: 1905-198.
16. **Fuster JM, Bodner M, Kroger JK.** Cross-modal, cross-temporal associations IN neurons of frontal cortex. *Nature.* 2000; 18, 405: 347-51.
17. **Mountcastle V.** The columnar organization of the neocortex. *Brain.* 1997; 120: 701-722.
18. **Pochon JB, Levy R, Poline JB, Crozier S, Lehericy S, Pillon B, Deweer B, et al.** The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cerebral Cortex.* 2001; 11: 260-266.
19. **McCarthy RA, Warrington EK.** Cognitive Neuropsychology. San Diego: Academic Press; 1990: 275-295.
20. **Gathercole SE.** Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends in Cognitive Sciences.* 1999; 3: 410-419.
21. **Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV.** A neural system for human visual working memory. *Proceedings of National Academy of Science.* 1998; 95: 83-890.
22. **Stuss DT, Benson F.** The frontal lobes and control of cognition and memory. En: *The frontal lobes revisited.* 1987; The IRBN Press: 141-157.
23. **Tulving E.** Episodic memory: From. Mind to brain. *Annual Review of Psychology.* 2002; 53: 1-25.
24. **Miller EK, Cohen JD.** An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience.* 2001; 24: 167-202.
25. **Pineda D.** La Función Ejecutiva y sus Trastornos. *Revista de Neurología.* 2000; 30: 764-770.
26. **Funahashi S.** Neuronal mechanisms of executive control by prefrontal cortex. *Neuroscience Research.* 2001; 39: 147-165.
27. **Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S.** Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of National Academy of Sciences -USA.* 1994; 91: 2016-20.



28. **Kelley WM, Miezin FM, McDermott KB, Randy L, Buckner RL, Raichle ME, Neal J.** Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*. 1998; 20: 927-36.
29. **Goldman-Rakic PS.** Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Science- USA*. 1996; 93: 13473-80.
30. **Adcock RA, Constable RT, Gore JC, Goldman-Rakic PS.** Functional neuroanatomy of executive processes involved in dual-task performance. *Proceedings of the National Academy of Science-USA*. 2000; 97: 3567-72.
31. **Petrides M.** Dissociable Roles of Mid-Dorsolateral Prefrontal and Anterior Inferotemporal Cortex in Visual Working Memory *The Journal of Neuroscience*. 2000; 20: 7496-7503.
32. **Owen AM.** The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Experimental Brain Research*. 2000; 133: 33-43.
33. **Buckner RL.** Functional-Anatomic Correlates of Control Processes in Memory. *The Journal of Neuroscience*. 2003; 23: 3999-4004.
34. **Curtis CE, David H, Zald DH, Pardo J.** Organization of working memory within the human prefrontal cortex: a PET study of self-ordered object working memory. *Neuropsychologia*. 2000; 38: 1503-1510.
35. **Fuster JM.** Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*. 2002; 31: 373-85.
36. **Takeda K, Funahashi S.** Prefrontal task-related activity representing visual cue location or saccade direction in spatial working memory tasks. *Journal of Neurophysiology*. 2002; 87: 567-588.
37. **Barbas H.** Connections underlying the synthesis of cognition, memory and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin*. 2000; 52: 319-330.
38. **Lewis DA, González-Burgos G.** Intrinsic excitatory connections in the prefrontal cortex and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Bulletin*. 2000; 52: 309-317.
39. **Jahanshahi M, Rowe J, Saleem T, Brown RG, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Thomas DG, et al.** Striatal contribution to cognition: working memory and executive function in Parkinson's disease before and after unilateral posteroventral pallidotomy. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2002; 14, 298-311.
40. **Alexander GE, DeLong MR, Strick PL.** Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*. 1986; 9: 357-381.
41. **Frank MJ, Loughry B, O'Reilly RC.** Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: A computational model. *Cognitive, Affective, y Behavioral Neuroscience*. 2001; 1: 137-160.
42. **Melchitzky DS, Lewis DA.** Pyramidal Neuron Local Axon Terminals in Monkey Prefrontal Cortex: Differential Targeting of Subclasses of GABA Neurons. *Cerebral Cortex*. 2003; 13: 452-460.
43. **Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW.** Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Review of Neuroscience*, 2005; 6: 312-324.
44. **Melchitzky DS, González-Burgos G, Barrionuevo G, Lewis DA.** Synaptic targets of the intrinsic axon collaterals of supragranular pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*. 2001; 430: 209-221.
45. **Braver TS & Bongiolatti SR.** The Role of Frontopolar Cortex in Subgoal Processing during Working Memory. *NeuroImage*. 2002; 15: 523-536.
46. **Ramnani N, Owen AM.** Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Review. Neuroscience*. 2004; 5: 84-194.
47. **Leung HC, Gore JC, Goldman-Rakic PS.** Differential Anterior Prefrontal Activation during the Recognition Stage of a Spatial Working Memory Task. *Cerebral Cortex*. 2005; 15: 1742-1749.
48. **Goldberg E, Podell K, Lovell M.** Lateralization of frontal lobe functions and cognitive novelty. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 1994; 6: 371-378.
49. **Parsons LM, Osherson D.** New Evidence for Distinct Right and Left Brain Systems for Deductive versus Probabilistic Reasoning. *Cerebral Cortex*. 2001; 11: 954-965.
50. **Goel V, Dolan RJ.** Explaining modulation of reasoning by belief. *Cognition*. 2003; 87: 11-22.