

## **Funciones Ejecutivas y Trastornos del Lóbulo Frontal**

Teresa Torralva, Facundo Manes

Instituto de Neurología Cognitiva (INECO)  
Centro de Estudios de la Memoria de Buenos Aires

Email: [ttorralva@neurologiacognitiva.org](mailto:ttorralva@neurologiacognitiva.org)

*La inercia del Parkinson, la impulsividad del Gilles de la Tourette, la distractibilidad del déficit de atención (ADHD), la perseveración del trastorno obsesivo compulsivo, la falta de empatía o de "Teoría de la Mente" del autismo o de la esquizofrenia pueden ser entendidos, en gran parte, comprendiendo el funcionamiento del lóbulo frontal (O. Sacks, 2001). Prólogo "The Executive Brain".*

Los lóbulos frontales ocupan un tercio de la corteza cerebral en el humano. La corteza prefrontal (CPF) es la región frontal anterior a la corteza motora primaria y premotora. Es una estructura que ha aumentado de tamaño con el desarrollo filogenético (8.5% del total de la corteza cerebral en los lemures, 11.5% en los macacos, 17% en los chimpancés, y 29% en los humanos) y es heterogénea desde el punto de vista anatómico y funcional. Experimentos en monos han demostrado que estas áreas citoarquitectónicas difieren en término de sus conexiones con estructuras corticales y subcorticales (Jones, 1985, Alexander, 1996). Conexiones aferentes proveen información crítica a determinadas áreas prefrontales sobre procesos perceptuales y mnésicos que ocurren en áreas corticales de asociación posterior y en estructuras subcorticales, mientras que las conexiones eferentes proveen los medios por los cuales la corteza prefrontal modela o regula ciertos procesos de información. Estas conexiones eferentes y aferentes son mediadas por redes de fibras.

La corteza prefrontal y sus diversas regiones, dorsolateral, orbitofrontal y medial, están conectadas con diversas estructuras subcorticales, formando circuitos frontosubcorticales, esto explicaría que los síntomas que provoca una lesión frontal sean distintos según la región o circuito afectado. También explicaría el que determinadas lesiones a distancia de la corteza prefrontal, pero que involucran al circuito, den lugar a síntomas frontales. Hay 5 circuitos frontosubcorticales reconocidos: uno "motor", que se origina en el área

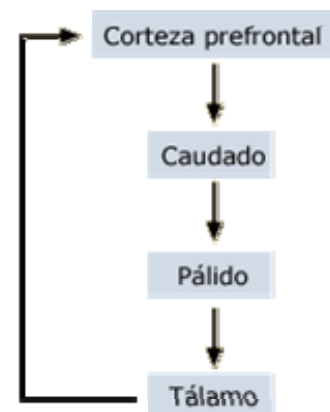
suplementaria motora; un circuito "oculomotor", que parte del área 8, y tres más que parten de las distintas regiones de la corteza prefrontal (dorsolateral, orbitofrontal y del cíngulo anterior).

Distintos perfiles cognitivos, conductuales y emocionales están asociados con estos circuitos. Las lesiones prefrontales dorsolaterales producen déficit en la fluencia verbal y no verbal, reducen la capacidad para resolver problemas y de alternar entre categorías cognitivas, además reducen el aprendizaje y la recuperación de la información. Las lesiones orbitofrontales causan desinhibición e irritabilidad. Lesiones en el cíngulo medial frontal/anterior resultan en apatía y disminución de la iniciativa. El daño de las estructuras subcorticales que integran los distintos circuitos (estriado, pálido y tálamo) producen manifestaciones similares al de la región frontal de origen, aunque dado el reducido tamaño, es inusual que una lesión afecte, particularmente en el pálido y el tálamo, solo la región correspondiente a un circuito. Por lo tanto, los cuadros mixtos son más frecuentes cuando hay daño subcortical. El marco de los sistemas frontales-subcorticales proporciona una base para entender las funciones del lóbulo frontal. Primero, lesiones en distintas regiones frontales, pueden causar cambios cognitivos y conductuales. Segundo, las funciones del lóbulo frontal no están bajo una única jurisdicción anatómica en la corteza frontal.

Estos circuitos tienen una estructura básica: conectan el lóbulo frontal con el núcleo estriado, el pálido, la sustancia nigra, el tálamo y de nuevo la corteza frontal.

Todos los circuitos comparten estructuras en común, pero se mantienen separados anatómicamente.

Desde el punto de vista neuroquímico, las fibras glutaminérgicas excitatorias de la corteza proyectan al neostriado (caudado y putamen); las fibras inhibitorias GABAérgicas proyectan al globo pálido/sustancia nigra y desde allí hacia targets específicos en el tálamo. El tálamo cierra el circuito proyectando nuevamente hacia la corteza prefrontal vía fibras estimulantes glutaminérgicas. Las proyecciones colinérgicas hacia la corteza frontal facilitan la activación talámica de la estructura. Las proyecciones dopaminérgicas del tegmentum ventral también inervan la corteza. Proyecciones dopaminérgicas de la sustancia nigra inervan el estriado.



## Circuitos fronto-subcorticales

- I. *Circuito Dorsolateral Prefrontal:* Las convexidades dorsolaterales de los lóbulos frontales consisten en las áreas de Brodmann 8-12, 46 y 47. La irrigación esta zona proviene de la arteria cerebral media. En el circuito dorsolateral existen proyecciones hacia el núcleo caudado dorsolateral, que recibe también imput de la corteza parietal posterior y del área premotora. Este circuito luego se conecta con la porción dorsolateral del globo pálido y la sustancia nigra reticulada y continua hasta la región parvocelular del núcleo talámico anterior. Lesiones en este circuito producen déficit en una serie de funciones cognitivas superiores tales como: planificación, secuenciación, flexibilidad, memoria de trabajo espacial y verbal, y auto-conciencia (metacognición), entre otros.
  
- II. *Circuito Orbitofrontal Lateral:* La corteza orbitaria de los lóbulos frontales incluye a una región que incluye las regiones ventrales anterior y laterales inferiores (BA 10-15 y 47). Las regiones mediales están irrigadas por la arteria cerebral anterior y las regiones laterales por la arteria cerebral media. Sus proyecciones corticales terminan en el núcleo caudado, que recibe imput de otras áreas de asociación corticales, incluyendo el giro temporal superior (auditiva), y el giro temporal inferior (visual) así como regiones del tronco cerebral (formación reticular). Las proyecciones continúan al área dorsomedial del globo pálido interno y a la porción rostromedial de la sustancia nigra reticulada. El circuito continúa a la región magnocelular del núcleo talámico ventral anterior y medial dorsal, volviendo luego a la región orbitofrontal lateral. Este circuito estaría involucrado en la iniciación de las conductas sociales y en la inhibición de las conductas inapropiadas. Las funciones orbitofrontales serían relevantes en la evaluación de conductas riesgosas. Lesiones en esta área producirían conductas tales como la dependencia ambiental y conductas de utilización.
  
- III. *Circuito del Cingulo Anterior:* Las regiones frontales involucradas en este circuito son mediales (BA mediales 9-13, 24 y 32). Reciben irrigación de la arteria cerebral anterior. El circuito se conecta con el estriado ventral (nucleus accumbens y tubérculo olfatorio) que recibe imput de la corteza de "asociación paralímbica" que incluye el polo temporal anterior, la amígdala, hipocampo inferior y la corteza entorrinal. El circuito continúa al pálido ventral, a la sustancia nigra rostradorsal y

luego al núcleo talámico dorsal medial. Cierra el circuito nuevamente en el cíngulo anterior. El cíngulo anterior es importante en el monitoreo de las conductas y en la corrección de errores.

Diferentes síndromes pueden manifestarse por diferentes etiologías. Algunas de las enfermedades que provocan disfunción de estos circuitos fronto-subcorticales, se resumen en la siguiente Tabla.

Enfermedades	Nivel cortical	Nivel Subcortical
<u>Neurodegenerativas</u>		
Enfermedad de Alzheimer	+	-
Degeneración Corticobasal	+	+
Demencia Frontotemporal	+	-
Enfermedad de Huntington	-	+
Enfermedad de Parkinson	-	+
Parálisis Supranuclear progresiva	-	+
Atrofia Multisistémica	+	+
<u>Vasculares</u>		
Enfermedad de Biswanger	-	+
Stroke	+	+
Demencia vascular	+	+
<u>Psiquiátricas</u>		
Esquizofrenia	+	+
Trastorno Obsesivo compulsivo	-	+
Depresión	+	+
Síndrome de Guilles de la Tourette	-	+
<u>Infecciosas</u>		
Enfermedad de Jakob Creutzfeld	+	+
Demencia HIV	+	+
Esclerosis múltiple	-	+
Corea de Sydenham	-	+
<u>Otras</u>		
Epilepsia	+	-
Traumatismo de Cráneo	+	+
Tumores	+	+
Intoxicación por Monóxido de Carbono	-	+

Principales manifestaciones clínicas resultantes de daño de los distintos circuitos fronto-subcorticales ("Síndromes Frontales"):

### *Síndrome Dorsolateral o Disejecutivo*

El síndrome disejecutivo puede ser provocado por una lesión en cualquier región de circuito dorsolateral, pero principalmente por lesiones de las áreas 9 y 10 de Brodmann.

Se produce una alteración cognitiva como resultado de un trastorno en las siguientes funciones:

- **Funciones ejecutivas:** grupo de funciones cognitivas que sirven para coordinar capacidades cognitivas básicas, emociones y para la regulación de respuestas conductuales frente a diferentes demandas ambientales.

Los déficit en las funciones ejecutivas generalmente se presentan como: dificultades en la iniciación de comportamientos apropiados, dificultades para poder inhibirlos y dificultades para terminar con aquellos comportamientos que son inapropiados. Según Lezak [16], no se trata de una función cognitiva específica, sino de aquellas capacidades que permiten a una persona llevar a cabo con éxito una conducta con un propósito determinado.

- **Memoria de trabajo:** Es la información que una persona es capaz de mantener "on-line" y que va a necesitar a corto plazo, mientras realiza una determinada acción (memoria a corto plazo). Se refiere a un sistema de almacenaje transitorio y manipulación de la información necesaria (Owen, 1990) para la realización de tareas como aprendizaje, comprensión y razonamiento.
- **Alteraciones de memoria:** A pesar de mantener conservada la memoria en pruebas neuropsicológicas formales, los pacientes no tienen la habilidad para utilizarla en situaciones de la vida real. Tienen capacidad de almacenar información, pero dificultades en las estrategias necesarias para recuperarla. La dificultad en el recuerdo puede ser también debido a una ineficacia en los mecanismos de codificación de la información causada por déficit de atención o en las funciones ejecutivas.
- **Déficit en la programación motora:** este trastorno se evidencia al realizar tareas motoras alternadas con las manos. Los pacientes pueden presentar una disociación entre sus respuestas verbales y motoras. Es decir, el paciente sabe que es lo que tiene que hacer pero no lo puede realizar correctamente.

- Reducción de la fluidez verbal y no verbal: dificultades para generar palabras, y escasa fluidez a la hora de realizar dibujos espontáneamente con dificultades para copiar figuras complejas (mala estrategia).
- Alteración del comportamiento: los pacientes con lesión dorsolateral tienden a aparecer apáticos, lentos, inatentos, desmotivados, distraídos, dependientes del ambiente, con dificultades en la atención, carecen de curiosidad. Con lesiones izquierdas, la depresión es un síntoma frecuente.
- Ordenación temporal de acontecimientos: dificultades para ordenar los acontecimientos en el tiempo, o seguir una secuencia, tanto verbal como motora.
- Trastornos en la resolución de problemas y toma de decisiones: la toma de decisiones es un interjuego entre conocimiento contextual, la emoción, las posibles respuestas y las recompensas futuras. Generalmente incluye la valoración de riesgos, posibilidades y soluciones. Está mediatizada por procesos motivacionales, emocionales y cognitivos, marcadores somáticos y por la valoración de contexto. Pacientes con lesiones dorsolaterales presentan dificultades en la toma de decisiones (Manes, 2002) tanto en los tiempos de deliberación como en la calidad de las estrategias utilizadas.

#### Etiologías mas frecuentes:

- Oclusión de la arteria cerebral media: El infarto en el territorio de la arteria cerebral media (ACM) generalmente resulta en daño en la corteza dorsolateral posterior, junto con daño en el lóbulo parietal anterior, lóbulo temporal superior, núcleo subcortical y sustancia blanca. Cuando el ACV ocurre en el territorio de la ACM, el resultado es generalmente un cuadro de neglect espacial, anosognosia, déficit espaciales y dificultades emocionales. Si el área de daño se limita al lóbulo frontal, generalmente el síndrome tiende a ser leve. Sin embargo, algunos pacientes presentan dificultades emocionales acompañadas por dificultades en la atención, en la toma de decisiones y en los juicios sociales. Lesiones similares en el hemisferio izquierdo generalmente cursan con afasia. Algunas lesiones focales en la CPF dorsolateral posterior pueden ser resultantes de isquemias limitadas a los brazos anteriores de la ACM.

### ***Síndrome orbitofrontal (Cambio de personalidad)***

El síndrome orbitofrontal se produciría por una lesión a cualquier nivel del circuito orbitofrontal pero especialmente por lesión de las áreas basales 11 y 12 de Brodmann.

Se asocia con desinhibición, conductas inapropiadas, irritabilidad, labilidad emocional, distractibilidad y dificultades para responder a señales sociales. Cummings señala que lesiones extensas frontales generan imitación de los gestos de otros (Cummings, 1993). Eslinger y Damasio utilizaron el término "sociopatía adquirida" para pacientes con lesiones en esta área que presentaban este tipo de desregulación sin toma de conciencia de las consecuencias de sus actos y sin sentimientos de culpa (Eslinger y Damasio, 1985).

Los pacientes generalmente presentan las siguientes características:

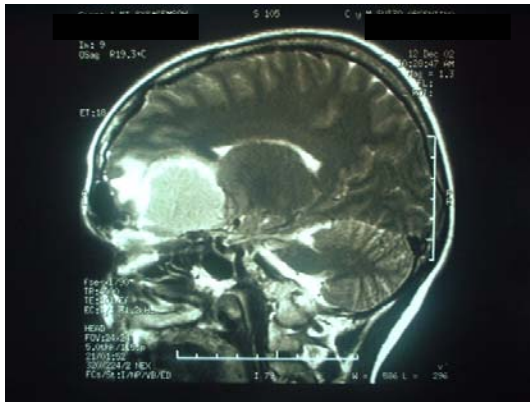
- Conducta desinhibida: conductas inapropiadas en su naturaleza o en el contexto social en que se presentan. Fallas en el control de los impulsos (agresividad sin motivo, bulimia), con incapacidad de inhibir respuestas incorrectas, son generalmente, reiterativos.
- Síndrome de dependencia ambiental: descrito inicialmente por Lhermitte (Lhermitte, 1986), incluye la tendencia a imitar al examinador, tocando y utilizando todos los objetos que tienen a su alcance (conducta de imitación y utilización).
- "Sentido del humor", conocido clásicamente como "moria" (Damasio AR, 1993). Se refiere a que el paciente parece divertirse con lo que a nadie le hace gracia. Sin embargo, también puede atribuirse a una incapacidad para "captar" el sentido de un chiste, (Shammi P, 1999).
- Desorden de la auto-regulación: inhabilidad de regular las conductas de acuerdo a los requerimientos y objetivos internos. Surge de la inhabilidad de mantener una representación del sí mismo on-line y de utilizar esta información del sí mismo para inhibir respuestas inapropiadas. Este déficit es mas aparente en situaciones poco estructuradas.

Etiologías mas frecuentes:

- Traumatismos de cráneo cerrados (lo más frecuente): la superficie orbitaria y el polo frontal son las regiones que se lesionan con más frecuencia en los

traumatismos craneales, por el contacto con la base del cráneo sobre la que descansan.

- Ruptura de un aneurisma de la arteria comunicante anterior: es una causa común de síndrome frontal, pues la hemorragia puede causar un daño directo; además, tras el sangrado se puede producir un espasmo arterial que condicione una lesión isquémica en la región orbitofrontal. Es común que el síndrome disejecutivo se acompañe de un síndrome amnésico si la lesión abarca además al núcleo accumbens y otras estructuras límbicas.
- Tumores (meningiomas orbitofrontales): provocan un cuadro de deterioro cognitivo que progresa lentamente –subagudo-. Estos síntomas no siempre son acompañados de signos “neurológicos” físicos, por lo que no siempre consultan tempranamente al médico. La resección de estos tumores puede dañar el parénquima adyacente.



### ***Síndrome mesial frontal (Apatía y mutismo)***

El síndrome mesial frontal se produce por una lesión a cualquier nivel del circuito mesial, pero especialmente por lesión del área 24. Goldman- Rakic y Porrino identificaron imput del área 24 de Brodmann al estriado ventral, incluyendo el caudado ventromedial, putámen ventral, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio (Goldman- Rakic and Porrino, 1985). Daño en estos circuitos causa apatía o abulia. Déficit subcorticales como las que se observan en la Enfermedad de Parkinson o Huntington así como lesiones talámicas, pueden causar apatía, en especial si el cíngulo anterior está afectado.

Las características de pacientes con lesiones en esta área son las siguientes:

- Mutismo akinético: es el principal síntoma, especialmente si se trata de lesiones bilaterales. El paciente está despierto, pero con total apatía y no muestra ningún tipo de emoción (Devinsky O, 1995). Sólo responde a sus propios motivos, es decir, no contesta a las preguntas ni presenta respuestas motoras. Sin embargo, puede hablar y moverse perfectamente si quisiera.
- Abulia (literalmente falta de deseo): estado de ausencia de motivación e iniciativa. Generalmente se acompaña de apatía.

Etiologías más frecuentes:

- ACV de la arteria cerebral anterior: infartos en el territorio de las arterias cerebrales anteriores resultan en daño de los sectores anteriores y supramesiales de la CPF. En agudo, los pacientes con daño en la corteza PF medial y en el cíngulo anterior pueden presentar mutismo akinético. Sin embargo, en ocasiones son clínicamente silenciosos.

### ***Síndrome Disejecutivo subcortical***

Se produce por daño a las estructuras subcorticales de sustancia blanca o sustancia gris. Cuando el daño es moderado, estos cambios se presentan como un déficit atencional disejecutivo, pero cuando el daño es severo y persistente, constituye el síndrome de Demencia Subcortical.

Las características de pacientes con lesiones en esta área son las siguientes:

- Pensamiento enlentecido
- Memoria: Pobres en procesos de codificación, baja recuperación de la información con buena performance en la fase de reconocimiento.
- Funciones Ejecutivas: pobreza en la resolución de problemas
- Afecto: apatía, depresión

Etiologías más frecuentes:

- Daño subcortical en la sustancia blanca (Esclerosis Múltiple, Traumatismo de cráneo, hidrocefalia, encefalopatía de Binswanger) o en las estructuras de la

sustancia gris (Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Wilson, Parálisis Supranuclear Progresiva, etc.)

Algunas enfermedades degenerativas pueden presentar sintomatología frontal, dentro de estas se incluyen todas las enfermedades que cursan con degeneración y pérdida neuronal en los lóbulos frontales. El prototipo es la demencia fronto-temporal en especial su variante frontal, pero tanto la enfermedad de Alzheimer (DTA) como las demencias vasculares y las demencias por Cuerpos de Lewy, -entre otras-, cursan con patología frontal.

Las Demencias fronto-temporales se caracterizan en el inicio de la enfermedad y durante la mayor parte de la misma por la presencia de cambios en el carácter y en el funcionamiento social. La percepción, la memoria, las habilidades viso-espaciales y las praxias están intactas o relativamente bien preservadas. Los sujetos con demencia fronto-temporal (DFT) se caracterizan por presentar déficit progresivos en la toma de decisiones, acompañados de desinhibición y retraimiento social. Además pueden presentar una pérdida progresiva del lenguaje expresivo con o sin compromiso de la comprensión, desproporcionados en comparación con su amnesia anterógrada o sus déficit cognitivos. Los pacientes con DFT pueden presentar algunas de las siguientes conductas inapropiadas: impulsividad o compulsividad, perseveraciones o actos repetitivos estereotipados, desinhibición, pérdida de autoconciencia, falta de empatía, falta de responsabilidades, retraimiento, apatía, falta de interés por las actividades o hobbies, falta de iniciativa para comenzar nuevas actividades, o falta de persistencia para completar las tareas iniciadas.

Las DFT pueden distinguirse de las Demencias tipo Alzheimer principalmente por la presencia de cambios conductuales severos y por el patrón distintivo de déficit cognitivos que se corresponden con una disfunción frontal. Muchas de las características anteriormente mencionadas como la pérdida temprana de conciencia de sus síntomas, la presencia de desinhibición, las conductas estereotípicas y perseverativas son atípicas en la enfermedad de Alzheimer y son síntomas distintivos de las DFT.

En la DTA, la patología del lóbulo frontal generalmente correlaciona mejor con la severidad de la enfermedad, que la patología cortical temporal o del hipocampo. De hecho, la densidad sináptica cortical frontal es la mayor correlación patológica reportada en relación a la severidad de la demencia ( $r=0.79$  vs MMSE) (De kosky ST, Scheff SW, 1990)

(Terry RD et al., 1991). Esta patología se asocia con una reducción del flujo sanguíneo medido por el SPECT y con una declinación en los puntajes de pruebas ejecutivas. La disfunción ejecutiva se correlaciona con el estatus funcional del paciente y se presenta muchas veces antes que los clásicos déficit de memoria (Hanninen T, 1997). Estudios actuales han demostrado que pruebas ejecutivas tales como el Trails B serían muy sensibles a estadios tempranos de la enfermedad (Chen P, 2000).

La Demencia vascular afecta desproporcionadamente los sistemas frontales (Ishii N, Nishihara Y, Imamura T, 1986). Lesiones subcorticales afectan directamente el metabolismo cortical frontal, particularmente si incluyen infartos lacunares de los ganglios basales y tálamo o hiperintensidades periventriculares anteriores. Lesiones de la sustancia blanca se asocian a una baja performance en las pruebas frontales.

Existe gran cantidad de bibliografía que sustenta la presencia de déficit ejecutivos en una gran variedad de desórdenes neuropsiquiátricos. Algunos desordenes "funcionales" tales como la esquizofrenia, la depresión mayor, el trastorno obsesivo compulsivo, el alcoholismo y ciertos desórdenes de la personalidad han sido asociados con atrofia frontal específica y desorganización citoarquitectónica (Lewis DA, 1995).

Esquizofrenia: Muchos estudios relacionan los déficits funcionales, conductuales y cognitivos de la esquizofrenia con una disfunción del sistema frontal. La esquizofrenia se asocia con disminución de la sustancia gris y del volumen total de la sustancia blanca (Buchanan RW, et al., 1998) sin una clara pérdida neuronal (Heckers S, 1997). Estos cambios afectan desproporcionadamente la corteza frontal especialmente la ventromedial y orbitofrontal inferior. La severidad de la atrofia orbitofrontal se correlaciona con la sintomatología negativa (Sanfilippo M et al, 2000). Además presentan reducciones metabólicas dorsolatrales prefrontales y de flujo sanguíneo cerebral en reposo y durante la ejecución de tareas ejecutivas. Los déficit ejecutivos se presentan desde el inicio del desorden, aún en casos de primer –episodio y vírgenes de drogas. Es interesante destacar que al inicio de la enfermedad solo están afectadas medidas de memoria de trabajo. Los déficit en atención y control inhibitorio comienzan mas tardíamente.

Depresión Mayor: Existe cierta evidencia de patología frontal en los cuadros de depresión mayor. La depresión mayor está asociada a una reducción del metabolismo frontal tanto en las presentaciones unipolares como en las bipolares. Además, existe evidencia de una selectiva atrofia cortical y alteraciones en la arquitectura cortical frontal en pacientes con

depresión mayor. Los accidentes cerebrovasculares están estrechamente relacionados con síndromes depresivos post-ACV. Depresiones mayores francas pueden ser consecuencias de lesiones en los ganglios basales. Los déficits ejecutivos que acompañan a la depresión mejoran notablemente con la resolución de sus síntomas.

Trastorno Obsesivo Compulsivo: este trastorno se caracteriza por ideas intrusivas e indeseables, pensamientos e imágenes llamadas obsesiones que junto con las actividades y rituales repetitivos conforman las compulsiones. Los estudios clínicopatológicos, estructurales y funcionales involucran a los circuitos frontales-subcorticales en la patogénesis del TOC. Tumores pericallosos comprimiendo el giro posterior del cíngulo, trauma en el cíngulo anterior o en la corteza orbitofrontal, descargas epilépticas originadas en el giro del cíngulo anterior, lesiones isquémicas subcorticales en el núcleo caudado o en el putámen puede llevar a un TOC. Estudios de PET han demostrado un aumento anormal de la actividad en la corteza orbitofrontal y en las regiones del caudado en pacientes con TOC. Estas áreas muestran un aumento de la actividad funcional cuando los síntomas del TOC son inducidos. El cíngulo anterior, que tiene conexiones límbicas y estrechas asociaciones con la corteza orbitofrontal, también tiene un aumento de actividad en estudio de pacientes con TOC (Tekin S and Cummings J, 2002).

Envejecimiento normal: el envejecimiento puede ser asociado con déficit del sistema frontal, aun en la ausencia de DTA o de enfermedad vascular. Reducciones en el control ejecutivo pueden ser detectadas en adultos sanos desde los 45 años hasta los 65 años comparados con un grupo de jóvenes de 20 a 35 años de edad (apareados por educación y sexo).

Estudios de voluntarios sanos de entre 18 y 78 años con neuroimágenes funcionales reportaron importantes déficit metabólicos frontales asociados a la edad. En animales, el desempeño en tareas frontales relacionadas con la edad se asoció con disminución de la actividad dopaminérgica ( $D_2$ ) y alfa-2-adrenérgica ( $\alpha_2$ ) en la corteza prefrontal. En humanos, la disminución en la densidad de receptores  $D_2$  con relación a la edad, está directamente relacionada con el metabolismo frontal y del cíngulo anterior (PET) y está asociado con una menor performance en el WCST y el Stroop Test.

Existe además una asociación estructural de la edad con patología del sistema frontal. Coffey et al., examinando RMN de adultos sanos sin enfermedad vascular ni hipertensión, reportaron atrofia cortical relacionada con la edad, que desproporcionadamente

afectaba las regiones frontales relativas a las regiones temporales, parietales e hipocámpicas (Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, et al; 1992). Estudios recientes sugieren que esta atrofia afecta desproporcionadamente las zonas mesiofrontales y dorsolaterales más que las orbitofrontales. También hay hiperintensidades relacionadas con la edad en el caudado y el putámen. Estas lesiones ocurren en muchas personas mayores sanas y pueden producir déficit ejecutivos comparables en severidad con la degeneración de los lóbulos frontales (Boone KB, 1993).

### **Algunas funciones cognitivas asociadas al lóbulo frontal**

#### Lenguaje:

Excluyendo los déficit motores (problemas de articulación) y las afasias de Brocca, los déficit relacionadas con los lóbulos frontales pueden ser agrupados globalmente en déficit de activación y déficit de formulación (paralinguísticos) (Alexander et al. 1989). Los problemas de activación en el lenguaje se asocian con daño frontal medial (cíngulo anterior y área motora suplementaria). La afasia transcortical motora con déficit importantes en el lenguaje espontáneo, puede ocurrir luego del daño a la corteza dorsolateral anterior izquierda y superior al área de Brocca (Áreas de Brodmann 44, 46, 6 y 9). Los déficit de activación pueden ser evaluados a través de tareas de fluencia verbal, es decir, pidiéndole al paciente que genere la mayor cantidad de palabras empezando con una letra determinada. Junto con el WCST, es una de las pruebas frontales más populares reflejando la función de la corteza frontal izquierda (Stuss et al, 1998).

Los déficit de formulación, o desordenes del discurso son generativos y narrativos por naturaleza. Reflejan problemas de organización y planificación. Lesiones izquierdas producen simplificaciones, repeticiones (perseveraciones) y omisiones. Lesiones derechas pueden producir amplificaciones de detalles, intrusiones de elementos no relevantes, disprosodia, todas ellas conllevando a falta de coherencia en la narrativa.

#### Control de la Memoria:

Para considerar el rol de los lóbulos frontales en la memoria, es útil distinguir entre los procesos básicos asociativos de la memoria (mediados por los lóbulos temporales mediales/estructuras hipocámpicas) y los procesos estratégicos involucrados en la coordinación, elaboración e interpretación de estas asociaciones (mediados por los lóbulos frontales) (Moscovitch, 1992). El rol de los lóbulos frontales en la memoria es el de control y dirección, de ahí la frase "trabajando con la memoria". Daño a los lóbulos frontales no resulta siempre en la clínicamente diagnosticada "amnesia".

Estudios de lesiones han demostrado la importancia de los lóbulos frontales en tareas de recuperación en donde el monitoreo, la verificación y la colocación del material en contextos temporales y espaciales son de gran importancia. La reduplicación, confabulación y la amnesia focal retrógrada, -todos desórdenes de falsa recuperación episódica-, se asocian con lesiones frontales.

#### Memoria de Trabajo:

El rol central de los lóbulos frontales en la memoria de trabajo es el de control y manipulación de la información on-line. Mientras que los lóbulos frontales están ciertamente involucrados en el almacenamiento y mantenimiento de la información, estas operaciones están mayormente mediatizadas por zonas más posteriores, tales como el lóbulo parietal inferior. El rol de los lóbulos frontales es mayor a medida que la información on-line presenta mayores interferencias o excede la capacidad de la memoria de trabajo. La corteza dorsolateral está involucrada en el monitoreo y manipulación de la información. El rol de la corteza orbitofrontal es menos claro, con algunas hipótesis relacionándola con el mantenimiento, el control de interferencias y la inhibición. Algunas de las pruebas más utilizadas para la evaluación de la memoria de trabajo son: la repetición de dígitos en su forma inversa o tareas de span espacial.

#### Atención:

Los lóbulos frontales mediatizan el control atencional en el sentido top-down. Una correcta evaluación de los déficit de atención requiere de la diferenciación entre los distintos procesos atencionales que pueden estar selectivamente disfuncionales. La evaluación tradicional comprende medidas de flexibilidad atencional, atención selectiva y sostenida mientras que evaluaciones más modernas fraccionan los sistemas atencionales anteriores.

Pruebas como el clásico Wisconsin Card Sorting test y el Trail Making test Part B evalúan la flexibilidad atencional. El Stroop Test evalúa la atención selectiva mientras que pruebas de cancelación de letras u otras pruebas de "vigilancia" pueden ser usadas para la evaluación de la atención sostenida.

#### Toma de decisiones:

Recientemente, varios estudios han demostrado la importancia de los lóbulos frontales en tareas de toma de decisiones que involucran procesos de recompensas en situaciones poco estructuradas. Una de las pruebas más utilizadas es el IOWA Gambling test

desarrollado por Bechara y colaboradores (Bechara, 1994) que es sensible tanto a daño en la corteza ventral como dorsolateral. Manes y col (2002) estudiaron el perfil cognitivo incluyendo varias pruebas de toma de decisiones, en pacientes con lesiones unilaterales (limitadas a las regiones orbitofrontal, dorsolateral y dorsomedial), en pacientes con lesiones extensas (que involucraban dos o más de estas dos áreas) y en controles normales. Los autores encontraron que los pacientes con lesiones unilaterales en la corteza orbitofrontal derecha presentaron déficit en las pruebas de toma de decisiones, no así las lesiones izquierdas. Ellos sugieren la existencia de una interacción entre la corteza prefrontal y orbitofrontal para el proceso de toma de decisiones y que varios procesos cognitivos (especialmente memoria de trabajo) son indispensables para una correcta elección de las alternativas posibles.

#### Auto-regulación:

El rol de la corteza ventromedial en los procesos de inhibición, emoción y recompensas, sugieren una participación activa en los procesos de auto-regulación conductual. Pacientes con daño en la corteza ventromedial pueden presentar dificultades en la regulación de la conducta de acuerdo con sus objetivos internos. Estos déficit aparecen de la incapacidad de mantener una representación mental de su si mismo on-line y de utilizar esa información autoreferencial para inhibir respuestas inapropiadas.

#### Humor:

La apreciación del humor requiere de la integración de la cognición y de la emoción. Pacientes con lesión en el lóbulo frontal derecho especialmente en el área medial más polar (BA 8, 9 y parte de la 10), tienen grandes dificultades en la apreciación de chistes e historietas.

### **Rehabilitación de las Funciones del lóbulo Frontal**

Algunos de los síntomas más difíciles de tratar para aquellos que trabajan en el campo de la rehabilitación, son los relacionados con la sintomatología frontal (Ej. apatía). Algunas de las razones podrían estar relacionadas conque la disfunción ejecutiva afecta directamente la capacidad del paciente para beneficiarse de otras terapias (Ej. Terapia física, ocupacional, etc.).

La recuperación de los déficits ejecutivos depende de varios factores, entre ellos, la etiología, la extensión y la localización del daño neural. Existe, en general una rápida mejoría del estado agudo post ACV o traumatismo de cráneo, sin embargo, el curso del tiempo de recuperación puede variar de días a semanas.

Los déficit en las funciones ejecutivas, continúan siendo pobremente entendidos por los profesionales de la salud. Ya que estos pacientes -muchas veces- parecen "normales" y son capaces de rendir normalmente en pruebas tradicionales tales como tests de CI, se cree que no necesitan tratamiento o atención especializada. La falta de conciencia de las dificultades por parte del propio paciente, complica más aun la situación y conlleva riesgos de seguridad o financieros importantes a tener en cuenta. Los déficit emocionales, sociales y de toma de decisiones de los pacientes con daño prefrontal son especialmente perturbadores para los miembros de la familia.

Pacientes con deficts de iniciación, impulsividad o falta de auto-regulación, han demostrado mejor respuesta a claves ambientales y refuerzos externos de conductas apropiadas. En re-entrenamiento cognitivo utiliza conductas compensatorias, alertas para la auto-instrucción y estrategias meta cognitivas (Mateer, 1999). El approach psicofarmacológico que altera la función de los neurotransmisores, ha demostrado cierta eficacia. El sistema dopaminérgico de la corteza prefrontal ha demostrado ser más sensible a leves reducciones en su precursor; la tiramina. Las neuronas dopaminérgicas disparan y transforman la dopamina rápidamente. Selectivamente depleting la dopamina dorsolateral prefrontal pueden producir déficit tan severos como la ablación total (Brozoski, 1979) y los antagonistas dopaminérgicos impair la performance en funciones de memoria de trabajo relacionadas con la corteza dorsolateral. Los agonistas dopaminérgicos y noradrenérgicos así como los antipsicóticos atípicos (risperidona) aumentan la dopamina en el lóbulo frontal. Los psicoestimulantes, tales como el metilfenidato, causa la liberación de la norepinefina así como eleva la liberación de la dopamina. Los agonistas dopaminérgicos pueden inducir a mejores respuestas en la iniciación. La bromocriptina se utiliza para mejorar la iniciación del lenguaje en las afasias. Coull y colaboradores (Coull et al, 1996) han investigado el uso de alfa-2-antagonistas (idazoxan) en las demencias frontotemporales para mejorar el rendimiento cognitivo. Sus resultados apoyan el rol de los alfa-2 adrenoreceptores tanto en el funcionamiento del lóbulo frontal y más aun como modulador de la atención mediatizando el funcionamiento del lóbulo frontal indirectamente.

## **Bibliografía**

Boone KB, Miller BL, Lesser IM: Frontal lobe cognitive functions in aging: metodological considerations 1993

Brozoski TJ, Brown RM, Rosvuld HE, Goldman PS. Cognitive deficits caused by regioanl depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkeys. Science 1979; 205:929-32. 1979

Buchanan RW, Vladar K, Barta PE et al: Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizofrenia. Am J Psychiatry 1998; 155: 1049-1055

Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, et al: Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross sectional study using magnetic resonance imaging. Neurology 1992; 42: 527-536. Dementia 1993;4:2332-2336.

Coull JT, Sahakian RJ, Hodges JR. The A2 antagonist idazoxan remediates certain attentional and executive dysfunction in patients with dementia of frontal type. Psychopharmacol 1996;3:239-49.

Chen P et al,: Cognitive tests that best discriminate between presynthomatic AD and those who remain nondemented. Neurology 2000;55:1847-1853.

Damasio AR, Anderson SW. The frontal lobes. Clinical Neuropsychology. Heilman KM, Valenstein E eds. Nueva York, Oxford University Press, 1993.

De kosky ST, Scheff SW: Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Ann Neurol 1990; 27; 457-464.

Devinsky O, Morrell M, Brent AV. Contribution of anterior cingulate cortex to behavior. Brain 1995; 118: 279-306.

Hanninen T, Hakkikainen M, Koivisto k, et al. Decline in frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. Neurology 1997; 48:148-153.

Heckers S: Neuropathology of schizofrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific proyections systems. Schizophr Bull 1997; 23:403-421.,

Ishii N, Nishihara Y, Imamura T: Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes? *Neurology* 1986; 36:340-345.

Lewis DA, Anderson SA: The functional architecture of the prefrontal cortex and schizophrenia. *Psychol Med* 1995; 25:887-894.

Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human autonomy and the frontal lobes. I. Imitation and utilization behavior. A neuropsychological study of 75 cases. *Ann Neurol* 1986; 19: 335-343.

Manes F, Sahakian B, Clark L, Rogers R, Antoun N, Aitken M, Robbins T. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 2002; 125: 624-39.

Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H et al: Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:471-480.

Shammi P, Stuss DT. Humour appreciation: a role of the right frontal lobe. *Brain* 1999; 122: 657-666.

Tekin S and Cummings J. Frontal-Subcortical neural circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *Journal of Psychosom Research*, 2002: 53: 647-654.

Terry RD, Masliah E, salmon DP, et al: Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann neurol* 1991; 30:572-580.