

CAPÍTULO 8.

LA ORGANIZACIÓN DE LA CORTEZA CEREBRAL Y SU PAPEL EN LA CONDUCTA FLEXIBLE

Álvaro Alexander Ocampo

<https://orcid.org/0000-0003-4526-1397>

alvaro.ocampo02@usc.edu.co

Universidad del Valle. Cali, Colombia

Cita este capítulo:

Ocampo ÁA. La organización de la corteza cerebral y su papel en la conducta flexible. En: Ocampo ÁA. (ed. científico). Neurociencia, mente e innovación. Una aproximación desde el desarrollo, el aprendizaje y la cognición creativa. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020. p. 211-248.

LA ORGANIZACIÓN DE LA CORTEZA CEREBRAL Y SU PAPEL EN LA CONDUCTA FLEXIBLE

Álvaro A. Ocampo

RESUMEN

Este capítulo comenta la relación entre la corteza cerebral como red biológica compleja y la acción flexible que ubica al ser humano más allá de patrones rígidos para la acción, cómo, por ejemplo, la capacidad selectiva característica de los procesos atencionales, la versatilidad de la memoria operativa y la variabilidad implicada en algunas formas de conducta divergente. Para ello se revisan algunos aspectos evolutivos propios de la corteza, su constitución citoarquitectónica, el concepto de laminaridad, la mediación aportada por algunos neurotransmisores y la organización modular que asume la columna cortical como unidad de cómputo que define una forma diferente de conectividad en la denominada conducta flexible. Por último, se aborda de manera general la interacción entre el entorno externo, la percepción y los procesos asociativos relacionados con las representaciones neurales que inciden en el sistema de acción.

INTRODUCCIÓN

La corteza cerebral puede definirse como una estructura complejamente interconectada con ella misma, con estructuras subcorticales y con el ambiente a través de receptores sensoriales. Esta conectividad le permite establecer un “diálogo” integrado entre las partes dominantes que corresponden al tejido cortical y las estructuras subcorticales que se conectan con ella de manera compleja.

En términos evolutivos, es posible reconocer en la corteza cerebral diversos niveles de organización que van desde cortezas más primitivas, hasta cortezas más nuevas o derivadas. La neocorteza (o corteza eulamivada) cuenta con

una disposición en 6 láminas (hexalaminar) y corresponde al nivel evolutivo más elevado de organización cortical. Esto significa que pertenece a la porción más nueva y más extensa que compone los hemisferios cerebrales y que se encuentra relacionada con las funciones mentales superiores. Hacia el otro extremo evolutivo, en la corteza cerebral se describen estructuras vestigiales que son testimonio de territorios filogenéticamente más arcaicos que hacen parte de la historia evolutiva de encéfalo. La denominada alocorteza corresponde a corteza muy primitiva, en la que tanto la arquicorteza (relacionada con estructuras hipocampales) como la paleocorteza (que hace parte de la corteza olfatoria) serían ejemplos característicos. A diferencia de la neocorteza, los tipos corticales correspondientes a la alocorteza se presentan en una configuración que puede estar constituida por tres a cinco láminas (por ejemplo, en el hipocampo existe una organización cortical dispuesta en tres láminas).

También se reconocen ciertas estructuras corticales de transición evolutiva que se denominan mesocorteza. Un ejemplo de estructuras mesocorticales corresponde a la parte anterior del giro del cíngulo. Este tipo de corteza transicional “sugiere” que los cambios evolutivos no son abruptos, es decir que, no pasamos de una paleocorteza directamente a una neocorteza, sino que hay evidencias de un territorio intermedio entre esas cortezas que constituyen nuestro cerebro (Bustamante, 2016; Escobar y Pimienta, 2016; Snell, 2014).

Ciertamente, el aspecto heterogéneo de la corteza se perfila como un registro silencioso del impacto de los mecanismos evolutivos sobre el sistema nervioso. De este modo, puede afirmarse que este tipo de organización, facilita nuestra comprensión de la posibilidad que tiene la corteza de lograr un funcionamiento integrado entre porciones que son evolutivamente más antiguas y aquellas regiones que son filogenéticamente más nuevas.

Desde la perspectiva evolutiva, se asume que el tejido cortical experimentó un desarrollo progresivo de sus áreas desde dos corrientes organizadoras que resultaron esenciales para entender su estructuración (arquicorteza y paleocorteza). De esta manera, se supone que el desarrollo filogenético de la corteza requirió de cambios sucesivos que implicaron la constitución y el paso desde estructuras perialocorticales (pAll) a estructuras proisocorticales (Pro), para luego hacer posible el surgimiento de estructuras más deri-

vadas representadas por la isocorteza o cortezas eulaminadas²⁴ (Dart, 1934; Pandya y Yeterian, 1985; Sanides, 2013). La corteza cerebral en los primates habría sido el resultado del desarrollo de dos patrones de organizativos. El primer patrón se supone que tuvo su origen en lo que hoy conocemos como *Formación Hipocampal* y presenta un predominio de células piramidales, ligado a un desarrollo en sentido medial-dorsal-lateral. El segundo patrón probablemente se originó a partir de las denominadas cortezas olfatorias y se caracteriza por un predominio de células granulares, ligado a un desarrollo en sentido ventro-lateral. A partir de su *génesis* se puede describir la CPF como un arreglo de territorios muy diversos constituido por tramos caracterizados por presentar de cuatro a seis capas (incluyendo láminas disgranulares y granulares) y sujeto a diversos niveles de diferenciación laminar.

En este sentido, para entender el surgimiento de la corteza cerebral es necesario reconocer la progresión evolutiva, sintetizada en las tendencias biológicas que acaban de describirse; las cuales sugieren un origen dual de la organización cortical. Al parecer estas dos corrientes organizadoras habrían culminado en la estructuración de las áreas que finalmente contribuyen al sistema sensorio-motor y a las funciones ejecutivas propias de la CPF (Pandya, Petrides y Cipolloni, 2015), que como sistemas resultan esenciales para aproximarse a la comprensión de la conducta flexible y la cognición creativa en el humano.

En su estado adulto y como fruto del desarrollo ontogenético y social, la corteza cerebral presenta un patrón de conectividad bastante intrincado. No obstante, mantiene una lógica interna a la que se hará alusión de manera general a lo largo del capítulo. En este sentido, puede afirmarse que la corteza cerebral se conecta con ella misma a través de fibras asociativas que proceden ipsilateralmente y por medio de fibras comisurales que comunican áreas homólogas de ambos hemisferios de manera contralateral (un ejemplo de estas últimas lo constituye el cuerpo caloso). Evidentemente, también establece conexiones con estructuras subcorticales, como por ejemplo el tálamo, el estriado y las estructuras del tallo (a saber, mesencéfalo, protuberancia y médula oblongada) (Ver figura 34).

24 Las cortezas derivadas hacen referencia a los territorios del manto de sustancia gris que recubre los hemisferios cerebrales que se caracterizan por ser nuevos filogenéticamente, por lo que también se les denomina neocorteza o cortezas eulaminadas (presentan un arreglo laminar dispuesto en seis capas corticales).

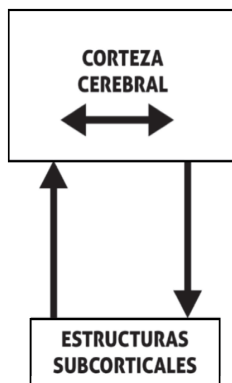


Figura 34. Esquema general de conectividad de la corteza. El grosor de las flechas hace referencia a la menor o mayor cantidad de fibras que participan en la conectividad entre las diversas regiones. La flecha gruesa a nivel de la corteza indica una mayor cantidad de procesos axónicos que tienen lugar entre regiones de la misma constituyéndose como fibras cortico-corticales.

Fuente: Elaboración propia.

Resulta importante mencionar que la mayoría de los axones que aportan aferentes a la corteza proceden de la misma corteza. Este hecho sustenta (desde una aproximación neuroanatómica) la idea de acuerdo con la cual cada ser humano ha ido construyendo su mundo interior con la contribución de procesos asociativos. Lo anterior, genera una serie de implicaciones interesantes ya que sugiere que el ser humano recibe del mundo exterior (entorno y contexto) un monto reducido de *inputs* y, con esa pequeña pero importante cantidad de información (que está marcada por las fibras aferentes) cada sujeto elabora su propia historia, su manera particular de organizar la percepción y los matices de su individualidad.

La corteza es una estructura extensa de más o menos unos 2200 centímetros cuadrados. Su apariencia convoluta posiblemente se debe a una estrategia evolutiva basada en múltiples plegamientos sobre sí misma, lo cual hace posible que pueda “habitar” en una bóveda craneal pequeña, en relación con la masa cerebral que contiene y con su gran poder de procesamiento cognitivo. Se ha podido evidenciar que un tercio de la cantidad total de la corteza cerebral se encuentra sobre las crestas de las circunvoluciones

y los otros dos tercios se hallan ocultos en la profundidad de los surcos. Esto significa que es mayor la cantidad de corteza que está escondida a la vista, que la que está expuesta a una apreciación ligera y gruesa (Escobar y Pimienta, 2016).

Aparte de sus funciones senso-perceptivas y motoras, a la corteza se le atribuyen muchas funciones de orden superior. Así, para comprender mejor su impacto funcional es necesario considerar una serie de mecanismos involucrados en procesos como la atención, el aprendizaje, el lenguaje, la resolución de problemas, la memoria operativa, las emociones, la flexibilidad cognitiva y muchos dispositivos neurales que resultan fundamentales para la adaptación del ser humano al medio ambiente y al mundo social-simbólico.

Específicamente, se reconoce que la corteza prefrontal (CPF) desempeña una función primordial en la organización del comportamiento, los actos lingüísticos y el procesamiento cognitivo. En este sentido, la CPF se involucra en los procesos cognitivos complejos, la toma de decisiones, la planeación, la memoria de trabajo, el control emocional, los procesos motivacionales y la cognición social (Pandya, Petrides y Cipolloni, 2015).

En los primates, la corteza prefrontal (CPF) está constituida por tres regiones anatómicas importantes: lateral, medial, y ventral (ver figura 35). Estas tres regiones prefrontales se involucran en aspectos esenciales para el despliegue de los procesos psicológicos complejos. La superficie medial y la región anterior del cíngulo están involucradas en el *drive* y en la motivación, mientras que a la región lateral se le involucra con la memoria de trabajo y a la región ventral u orbitaria (en cierta medida también la región medial) se le vincula con mecanismos que ejercen control inhibitorio sobre los impulsos comportamentales y sobre la interferencia asociada a los procesos atencionales (Fuster, 2014b).

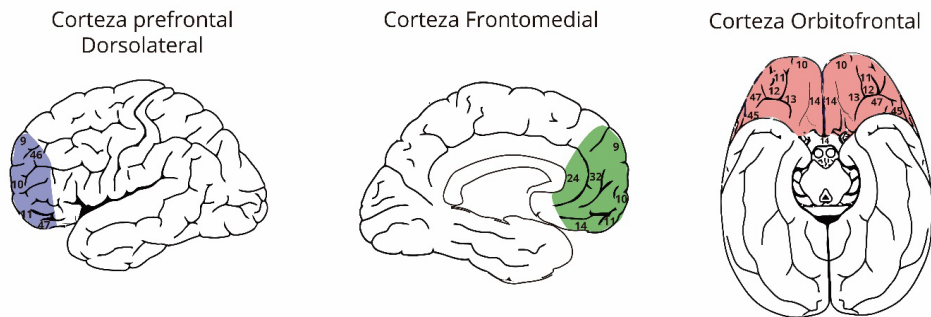


Figura 35. Regiones de la corteza prefrontal. Se muestran las tres caras de la corteza prefrontal (corteza dorsolateral, corteza frontomedial y corteza orbitofrontal). Los números corresponden a la delimitación de las áreas citoarquitectónicas propuestas por Brodmann.

Fuente: Basado en Ardila & Ostrosky (2012).

En términos citoarquitectónicos, la CPF está conformada por las áreas 9, 10, 11, 12/47, 13, 14 y 46 en las caras lateral, medial y orbitaria (ver figura 35). Se ha vinculado a las regiones ventro-laterales de la corteza prefrontal en el despliegue del pensamiento flexible que es un requisito importante para la cognición creativa (Ryman et al., 2019). Concretamente, se han reportado cambios favorables. Se ha demostrado que posterior a la aplicación de estimulación transcranial en la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) se aumenta de manera efectiva el pensamiento verbal tanto de tipo divergente como convergente (Peña, Sampredo, Ibarretxe-Bilbao, Zubiaurre-Elorza & Ojeda, 2019).

Por otro lado, al igual que las demás regiones corticales, las áreas prefrontales están constituidas por columnas o módulos que son determinados por las aferentes corticocorticales ipsilaterales y comisurales. Particularmente, la hipótesis columnar de la corteza fue propuesta por Mountcastle (1997), sin embargo, Szentagothai (1983) propuso un modelo de módulos corticales que define estos complejos morfofuncionales a partir de tres componentes: 1) Las aferencias del módulo y las eferencias desde el módulo se orientan hacia otros territorios de la corteza; 2) los componentes morfofuncionales del módulo, caracterizados por sus neuronas excitatorias e inhibitorias; 3) el patrón de conectividad intrínseco del módulo que tiene lugar entre las “especies” neuronales que lo constituyen (ver figura 36). Las columnas

corticales se alternan en su disposición y se consideran esenciales en la integración interhemisférica de la información.



Figura 36. Representación básica de una columna cortical. Esta configuración vertical es la base de propuesta modular de la corteza cerebral.

Fuente: Figura elaborada por el autor del presente libro.

Como red de procesamiento neural, la CPF estaría también definida por las amplias conexiones desde el núcleo dorsomediano del tálamo que se constituiría como una de las aferencias fundamentales integrada a los mecanismos relacionados con los procesos cognitivos de alto nivel (Goldman-Rakic y Porrino, 1985).

En su particularidad, la CPF se constituye como la corteza de asociación del lóbulo frontal y se implica en la conformación de mecanismos fundamentales para el pensamiento imaginativo, principalmente a partir de las regiones frontopolares y de la corteza dorsolateral (Baddeley, 1990; Diamond, Kirkham y Amso, 2002; Ramnani y Owen, 2004). De esta manera, participa en mecanismos neurales relacionados con la cognición creativa como lo son el control inhibitorio, la fluidez ideativa, la memoria operativa, la simbolización, el pensamiento divergente y la interacción social, cuando se implica en redes biológicas complejas con regiones posteriores de la corteza y con estructuras subcorticales.

ORGANIZACIÓN CITOARQUITECTÓNICA Y LAMINARIDAD CORTICAL

Es posible encontrar dos tipos de arreglos como base estructural de la organización neuronal del sistema nervioso. El primero hace alusión a que los cuerpos de las neuronas se configuran conformando núcleos o conglomerados neuronales, como se puede observar en el tálamo, el putamen y en general en los núcleos de la base. El segundo tipo de arreglo, se reconoce en otras células que se encuentran dispuestas en láminas, como se ha podido observar en la corteza cerebral o en la corteza cerebelosa.

En términos generales, puede afirmarse que la corteza cerebral está organizada en láminas, esto significa que las células que la componen se distribuyen en un arreglo horizontal que es paralelo a la superficie pial (ver figura 37).

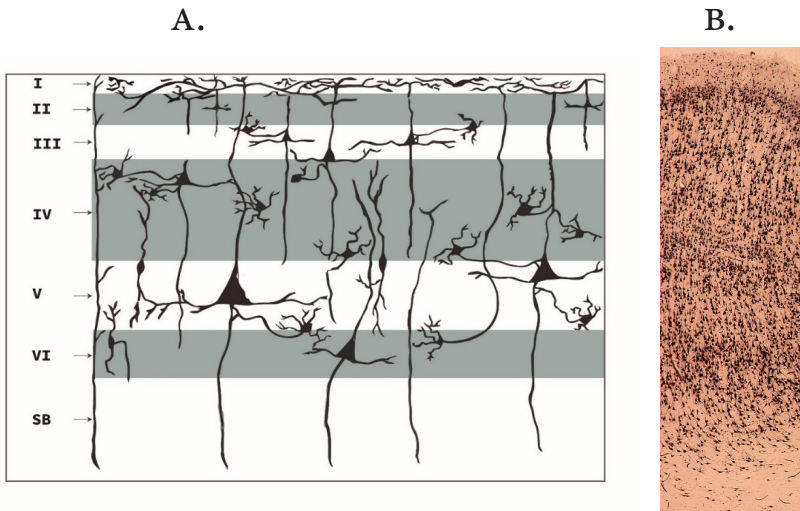


Figura 37. A. Organización laminar de la corteza. Arreglo hexalaminar (seis láminas) de la estructura neocortical donde se muestra la distribución estratificada de los somas de las diversas neuronas que conforman las capas corticales. B. Fotografía del área 11 del hemisferio derecho de humano preparada con NeuN.

Fuente: Figura elaborada por el autor del presente libro y Fotografía del área 11 del hemisferio derecho de humano cortesía del Centro de Estudios Cerebrales-CEC.

En este sentido, es importante mencionar que se han descrito diversos tipos neuronales que aportan a la constitución compleja de la corteza cerebral. Esas células nerviosas son básicamente de dos tipos: células piramidales o principales (excitatorias) y células no piramidales o interneuronas (inhibitorias). La célula piramidal es la neurona excitatoria por excelencia y constituye el 80% de las neuronas de la corteza cerebral, mientras que las interneuronas aportan aproximadamente el 20% de las células que conforman esta compleja estructura (Eccles, 1984). (Ver figura 38).

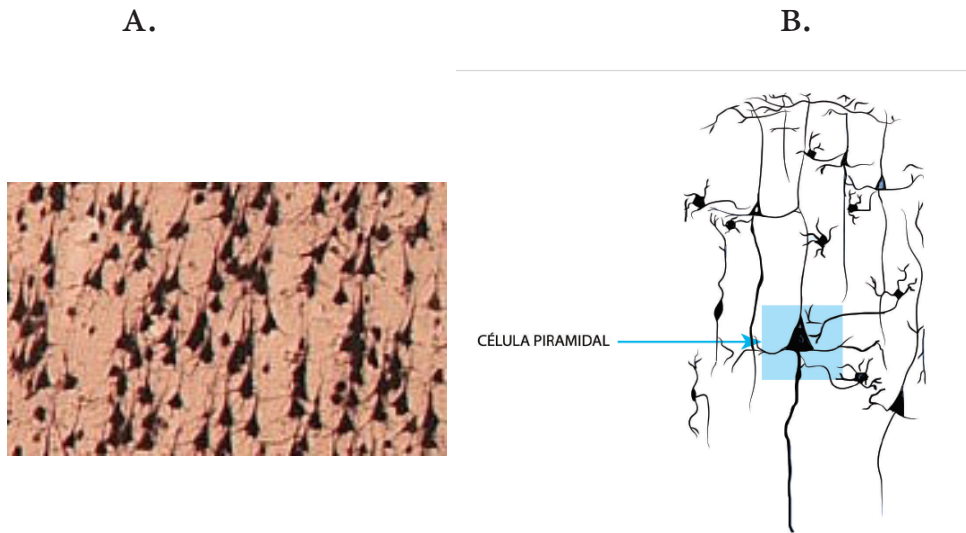


Figura 38. A. Fotografía de neuronas piramidales del hemisferio derecho de humano preparada con NeuN. Este tipo de neurona cuyo soma luce triangular, realiza maniobras excitatorias en las diversas sinapsis corticales en las que se involucra liberando Glutamato.. **B.** Dibujo que delimita una neurona piramidal, su soma aproximadamente triangular, así como los diversos procesos que se derivan a partir del mismo (arborización dendrítica y axónica).

Fuente: Fotografía de la corteza prefrontal del hemisferio derecho de humano cortesía del Centro de Estudios Cerebrales-CEC y figura elaborada por el autor del presente libro.

Dentro de las neuronas no piramidales, se encuentran i) las células Horizontales de Cajal, ii) las células en Cesta, iii) las células de Doble

Bouquet, iv) las células en Candelabro, v) las células Neurogliaformes, vi) las células de Martinotti y vii) las células Fusiformes (Kubota, Karube, Nomura y Kawaguchi, 2016; Mihaljević, et al., 2015). Ver figura 39.

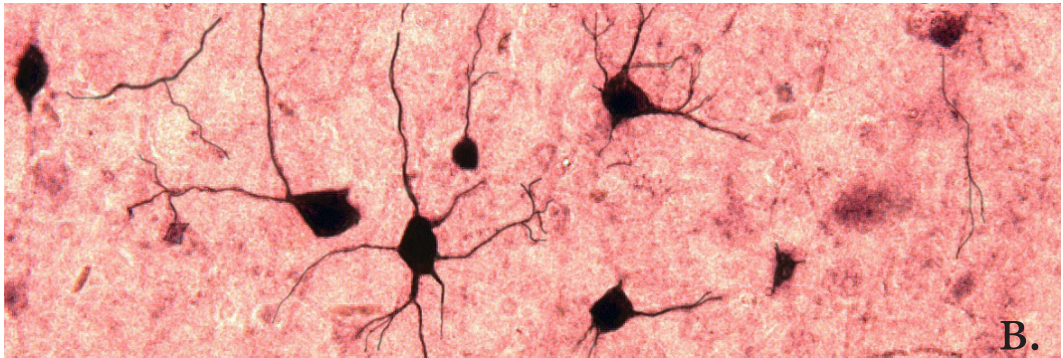
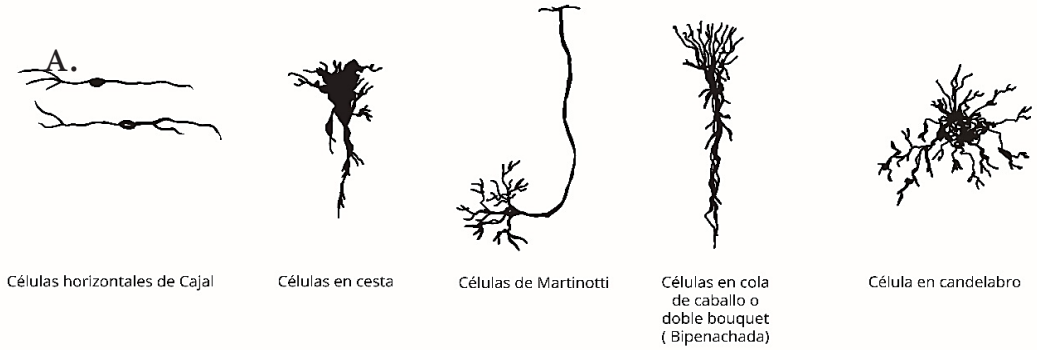


Figura 39. A. Dibujo de algunas interneuronas. Este tipo de neuronas no-piramidales, por lo general, realizan maniobras inhibitorias en las diversas sinapsis corticales en las que se involucran. **B.** Fotografía del área 9 del hemisferio derecho preparada con CB.

Fuente: Figura elaborada por el autor del presente libro y Fotografía del área 9 del hemisferio derecho de humano cortesía del Centro de Estudios Cerebrales-CEC.

En cierta medida podría afirmarse que el eje de la organización de la corteza es la neurona piramidal, ya que las interneuronas se acomodan alrededor de esta para realizar maniobras inhibitorias en diferentes sitios de su estructura. Dentro de las células piramidales es posible encontrar neuronas de diversos tamaños, como pequeñas, medianas, grandes y gigantes. Estas células, cuentan con una dendrita apical que se orienta verticalmente hacia láminas superiores y dendritas basales que se originan a partir de la región lateral del soma y se disponen horizontalmente.

El cuerpo de la célula piramidal presenta una morfología aproximadamente triangular y de su base (o de la región proximal de una dendrita basal) parte la fibra axónica. De acuerdo con el tamaño de la célula piramidal, el axón puede profundizarse en la corteza, o por el contrario, si se trata de células piramidales de proyección (Golgi Tipo I) como es el caso de las células gigantes de Betz (ubicadas en la corteza motora primaria), su fibra axónica puede proyectarse a estructuras subcorticales (como por ejemplo el estriado, el tálamo, el tallo y la médula espinal). Se han descrito axones que pueden presentar una extensión de hasta un metro de longitud.

Por lo antes mencionado, es evidente que hay una relación entre el tamaño del cuerpo celular y la longitud de su proceso axónico. Así, una célula que presenta un cuerpo grande, en general, estaría dotada de un axón también largo. Por tal razón, cuando se determina que una célula cuenta con un soma (pericarion) de gran tamaño, este hecho puede indicarle al investigador en neurociencias que esa célula tiene la capacidad de establecer contactos sinápticos con estructuras ubicadas a una distancia considerable de su punto de origen (Barbas, 2015; Escobar y Pimienta, 2016).

En cuanto a las interneuronas Golgi Tipo II, debido a que su axón se resuelve en la corteza, se conoce que pueden establecer sinapsis sobre distintas regiones de la célula piramidal: 1) la dendrita de la célula piramidal, 2) la espina dendrítica, 3) el cuerpo, o incluso 4) el segmento inicial del axón. Uno de los tipos de neurona no piramidal lo constituyen las células horizontales de Cajal-Retzius que se encuentran en la capa molecular. Estas células cuentan con un cuerpo mediano y fusiforme que extiende sus procesos dendríticos y su axón paralelamente a la superficie pial, sin abandonar la lámina donde se encuentra su cuerpo (Capa I). Las células Horizontales de Cajal no se describen mucho en la corteza cerebral del adulto. Cabe destacar que una característica importante de este tipo de interneuronas tiene que ver con que durante el desarrollo envían señales al resto de las neuronas que facilitan los procesos de migración celular. Estas formas de señalización en las que participan las células Horizontales de Cajal, contribuyen a que las neuronas puedan ocupar el sitio definitivo que tendrán en el sistema nervioso. De este modo, puede afirmarse que la orientación de la organización de la corteza durante el neurodesarrollo, en gran medida está comandada por las células Horizontales de Cajal y cuando, por alguna razón, estas no envían sus señales adecuadamente, la corteza se puede formar de manera anómala (por ejemplo, pueden generarse ectopías en la corteza). En algunas clasificaciones de células intrínsecas o células tipo II de Golgi se prescinde de la referencia

a las neuronas de Cajal-Retzius de la lámina I puesto que su descripción y significado se encuentran eminentemente relacionados con el desarrollo embrionario y no corresponden representativamente a la estructura de la neocorteza en el adulto (Valverde, 2002).

Por su parte, la célula de Martinotti, cuyo soma se encuentra en las láminas V o VI, envía su axón a la lámina I y hace sinapsis con los procesos de las células Horizontales de Cajal. Este tipo celular, generalmente establece contactos sinápticos de tipo inhibitorio con el penacho de la dendrita apical de células piramidales ubicadas en la lámina piramidal interna pero que dirigen su dendrita apical hasta el territorio de la capa molecular (lámina I). Considerando que i) las dendritas apicales se configuran en fascículos que forman distribuciones tipo panal (Escobar, et al., 1986); y ii) que las regiones más distales de las dendritas contiene mayor cantidad de espinas (por lo que estos lugares cuentan con mayor presencia de sinapsis excitatorias), la “preferencia” que presentan los axones de las células de Martinotti a establecer sinapsis GABAérgicas (inhibitorias) en los penachos de las dendritas apicales de las células piramidales, se constituye como un mecanismo de veto importante en las sinapsis de inervación dual que contienen tanto contactos excitatorios como inhibitorios establecidos sobre una misma espina dendrítica (Kubota, Karube, Nomura y Kawaguchi, 2016).

Las denominadas células en cesta se distribuyen a nivel de toda la corteza, preferencialmente en la lámina IV, que es una estructura que recibe aferencias provenientes de los núcleos talámicos. Este tipo de neuronas expresa el neurotransmisor GABA (como la mayoría de las interneuronas) estableciendo una serie de contactos de orden inhibitorio con las células piramidales. Investigaciones realizadas con sujetos epilépticos han descrito alteraciones significativas en la cantidad de contactos sinápticos inhibitorios generados por la célula en cesta en relación con las neuronas principales que afectan los focos epileptogénicos (De Felipe, et al., 2001; LeVay, 1973; Marco, et al., 1996).

Existe otra clase de interneurona denominada célula bipenachada y que también fue descrita por Cajal como *cellule a double bouquet*, cuyo cuerpo es mediano y fusiforme. Tal como su nombre lo indica, despliega dos penachos dendríticos frondosos orientados de manera ascendente y descendente, organizándose en la corteza en sentido radial (vertical) y ramificando su axón para establecer contactos sobre las diferentes láminas corticales. Presenta abundantes colaterales axónicas que se distribuyen entre las láminas II y V efectuando maniobras GABAérgicas.

Por otra parte, las llamadas células en Candelabro están ubicadas en diferentes sitios de la corteza y distribuyen su proceso axónico de manera horizontal estableciendo contactos inhibitorios sobre el segmento inicial del axón de la neurona piramidal. Es importante señalar que esta célula presenta un arreglo particular en su ramificación axónica la cual se encuentra configurada como un cartucho de diversos botones terminales dispuestos para liberar GABA sobre la membrana postsináptica del segmento inicial del axón. Algunos estudios sobre esquizofrenia sugieren que estos pacientes presentan un déficit a nivel de la inhibición llevada a cabo por parte de las células en candelabro, por lo que la información de la neurona principal no estaría siendo regulada en su última instancia (segmento inicial del axón). Por tal razón, el pensamiento del paciente con esquizofrenia se caracteriza por no disponer de una meta o un foco específico, esto se refleja en los fallos significativos a nivel de la memoria de trabajo (Lewis, Curley, Glausier y Volk, 2012).

En síntesis hay células no piramidales que realizan contactos sobre la dendrita apical (como las células de Martinotti y las células neurogliaformes que tienen como objetivo sináptico sobre todo el penacho de la dendrita apical), otras lo hacen sobre el soma (como las células en cesta que generan un *canasto perisomático* alrededor del cuerpo de la neurona piramidal) y otras despliegan un cartucho en el segmento inicial del axón de la neurona principal (como las células en candelabro), siendo estas últimas muy importantes porque son las que realizan el “último intento” de regulación de la actividad de la neurona piramidal (Kubota, Karube, Nomura y Kawaguchi, 2016).

Haciendo referencia a la organización laminar de la corteza, mediante una serie de técnicas basadas en colorantes básicos y tinciones químicas, se ha encontrado que los cuerpos de las neuronas se distribuyen de manera horizontal perfilando la variedad de estratos corticales que se conocen como capas. Esta configuración de las neuronas en la corteza, de alguna manera puede suministrar información acerca de las funciones que desempeñan. Ciertamente, considerando i) la ubicación de las células en las capas, ii) la amplitud o el espesor de las láminas, y iii) el tamaño neuronal, se pueden inferir una serie de aspectos funcionales relevantes. Por ejemplo, en la corteza somatosensorial la capa IV es más amplia que en cortezas motoras y presenta muchas interneuronas que establecen una serie de contactos con fibras provenientes del tálamo. Estas particularidades sugieren que la organización laminar de la corteza no es homogénea, sino que, 1) dependiendo del sector dónde se ubican determinados tipos neuronales y 2) las funciones en las que

se involucra, puede llegar a observarse una variación en cuanto al tamaño y la densidad de las células que la constituyen. Así, las cortezas que hacen parte de áreas sensoriales primarias (áreas 3, 1 y 2 de Brodmann) presentan una lámina IV amplia. Por el contrario, en el área motora primaria (área 4 de Brodmann) puede evidenciarse que la capa IV es menos densa; mientras que la lámina V donde se ubican las neuronas piramidales gigantes de Betz es más amplia (Escobar y Pimienta, 2016; Bustamante, 2016; Snell, 2014).

La primera lámina de la corteza se corresponde con la capa molecular o lámina I (también se le conoce como capa plexiforme) y como ya se mencionó contiene gránulos y células Horizontales de Cajal. La lamina II se denomina granular externa o de pequeñas pirámides. En ella se encuentran también interneuronas y células piramidales pequeñas. Estas piramidales pequeñas presentan una dendrita apical que asciende a la lámina molecular y un axón que se profundiza en la corteza. La lámina III corresponde a la capa piramidal externa. Allí se encuentran células piramidales pequeñas y medianas de manera estratificada. Sus dendritas apicales ascienden atravesando la capa II y llegan hasta la lámina I, mientras que su axón desciende dentro de la corteza.

Seguidamente, como punto de referencia intermedia se describe la lámina IV. Ésta cuenta con diversas interneuronas, incluyendo las espinosas estrelladas²⁵, que establecen conexiones con las dendritas apicales provenientes de las neuronas piramidales ubicadas en la capa V o VI y axones que traen información del tálamo. Cabe aclarar que la información visual que llega a la corteza proveniente del tálamo, lo hace de dos maneras: i) de manera específica a la lámina IV y ii) también el tálamo aporta fibras a la corteza de manera inespecífica. Esta característica de las fibras tálamo-corticales en el

25 Además de las células en cesta y las células bipenachadas, que se reconocen como sub-tipos de células estrelladas, otra “especie” de células no piramidales lo constituyen las Estrelladas Espinosas, que son de carácter excitatorio y se ubican en la lámina granular interna (LIV). Hasta hace poco, se creía que las células que tienen espinas eran neuronas eminentemente piramidales. No obstante, esta particularidad también se halla presente en las células Estrelladas Espinosas, que como su nombre lo indica, contienen protrusiones citoplasmáticas denominadas espinas. La particularidad señalada tiene que ver con que se trata de un tipo de interneurona que tiene espinas y que además es excitatoria, ya que hasta el momento se aceptaba que solo las interneuronas eran de naturaleza GABAérgica. Así, ésta Espinosa mediana es la única interneurona excitatoria y presenta una particularidad adicional, está ubicada en la capa IV, lo cual implica que sobre ella están llegando la mayoría de las aferencias procedentes del tálamo (Escobar y Pimienta, 2016).

contexto de la vía visual significa que la inervación talámica inespecífica a la corteza, no sólo implica la lámina IV como objetivo, sino a todas las demás láminas. Particularmente, las aferencias talámicas que reciben las células estrelladas espinosas son específicas. Si se toma como punto de referencia el procesamiento visual, estas fibras tálamo-corticales específicas que hacen sinapsis sobre las estrelladas espinosas de la lámina IV realizarían una contribución a la discriminación de lo que se está mirando (posiblemente un objeto). De esta manera, cuando las fibras tálamo-corticales llegan de manera específica a la capa granular interna, lo hacen visuotópicamente, es decir que le permiten al sujeto discriminar perfectamente la imagen. Por otro lado, las fibras tálamo-corticales inespecíficas contribuyen a que la imagen percibida se pueda poner en contexto (Escobar y Pimienta, 2016). En pocas palabras, estas últimas ayudan a completar el panorama visual, ya que el sujeto no puede estar mirando específicamente un objeto sin percibir el resto del campo visual. Esto sugiere que el componente inespecífico es el que complementa la percepción del campo visual.

Siguiendo este derrotero lógico, descendiendo hacia el territorio infragranular, se encuentra la lámina V o piramidal interna²⁶. Ésta capa contiene neuronas piramidales grandes y gigantes de Betz (estas últimas como una particularidad de la corteza motora primaria, área 4 de Brodmann) que requieren una capacidad de proyección significativa. Desde esta lámina se originan una serie de eferencias que se orientan a regiones del estriado, el tallo cerebral o la médula espinal. Este contingente de fibras resulta fundamental para dirigir la ejecución de programas motores.

Seguidamente y en la profundidad de la corteza cerebral, se ubica la lámina VI (también conocida como lámina fusiforme o capa de las células multiformes). Allí se encuentran neuronas grandes con cuerpos de diversa morfología y que pueden enviar sus axones a capas superiores, como por ejemplo la lámina molecular en el caso de la célula de Martinotti. Además, las células piramidales modificadas que se ubican en esta capa establecen una comunicación muy importante con el tálamo por medio de axones que se incorporan a la sustancia blanca como fibras de proyección. En lo concerniente a las interacciones que tienen lugar entre la lámina multiforme (LVI) y el tálamo resultan esenciales para la constitución de los circuitos de retroalimentación cortico-tálamo-tálamo-cortical. Especialmente, se

26 Algunos autores se refieren a ésta lámina como capa ganglionar (Bustamante, 2016; Valverde, 2002).

resalta la función de las denominadas células piramidales modificadas, cuya actividad contribuye a la regulación que realiza la corteza sobre las entradas de información que provienen de regiones subcorticales y al establecimiento de un balance de estos inputs (Escobar y Pimienta, 2016). Estas interacciones son determinantes en el interjuego entre la corteza frontal y los núcleos talámicos (mediado por las neuronas de la lámina VI) en procesos como funciones ejecutivas y más específicamente en las habilidades inherentes al control atencional (Barbas, 2015).

En términos generales, se puede decir que los contingentes de fibras relacionados con la corteza se estructuran dentro de una lógica compleja pero organizada. De las láminas II y III se originan una serie de fibras axónicas (procedentes del soma de pequeñas y medianas células piramidales) que se profundizan en la corteza, pero no la abandonan. Las células piramidales de láminas supragranulares, son las que van a generar las fibras asociativas o las fibras comisurales, cuya función es fundamental para los procesos de integración que “lidera” la corteza. Estas fibras trascurren por los estratos de la corteza, pero se conectan con estructuras corticales vecinas (en el caso de las fibras asociativas) terminando en las regiones de la corteza que finalmente van a conectar. Respecto a la lámina IV (que es una lámina granular), es importante convenir que se ubica dividiendo la neocorteza en las capas que están por encima de ella, que corresponden a las láminas supragranulares y las que están por debajo de ella, que corresponden a las capas infragranulares.

De esta manera, se puede decir que las fibras asociativas y las comisurales se originan en las láminas supragranulares y las fibras de proyección se originan en las láminas infragranulares. Lo anterior implica que estas últimas abandonan la corteza (Escobar y Pimienta, 2016). Por ejemplo, las fibras de proyección que se originan específicamente en estratos superiores dentro de la misma capa V se dirigen a los núcleos de la base, mientras que las fibras de estratos intermedios de esta misma capa se orientan hacia el tallo cerebral y aquellas que emergen de sus estratos inferiores se proyectan a sectores distantes en la médula espinal. Por su parte, las células de la lámina VI se proyectan exclusivamente al tálamo, lo cual implica que, si se observa al microscopio el tejido cortical post mortem de un paciente que presentó una demencia frontotemporal, podría evidenciarse una destrucción significativa de las láminas supragranulares, situación que sería coherente con el compromiso asociativo y comisural descrito en esta enfermedad lobular neurodegenerativa. Ciertamente, al atrofiarse el componente integrativo

laminar de la corteza cerebral, el resultado se traduce en el compromiso de las capacidades cognitivas y comportamentales del sujeto, mientras que las láminas infragranulares con su contingente de fibras corticofugales se encontrarían más conservadas.

NEUROTRANSMISORES Y ACTIVIDAD CORTICAL

En términos generales, la comunicación entre neuronas tiene lugar a través de la sinapsis y con la mediación de neurotransmisores. Los neurotransmisores pueden comprenderse como sustancias químicas que son liberadas por botones terminales al espacio sináptico y que ejercen un efecto excitatorio o inhibitorio sobre otra neurona. Existen neurotransmisores intrínsecos, es decir que se generan en la corteza y ejercen su acción sobre la misma y sobre estructuras extracorticales, como lo son el GABA, el glutamato y los neurotransmisores peptídicos (colecistoquinina, péptido vasointestinal, neuropéptido Y y somatostatina). Por otra parte, también se han descrito neurotransmisores que son producidos por neuronas cuyos somas se ubican por fuera de la corteza y que se liberan en sinapsis corticales, tales como la acetilcolina, la norepinefrina, la serotonina, la histamina y la dopamina (Escobar y Pimienta, 2016).

En este sentido, vale la pena señalar que la corteza también recibe aferencias del complejo colinérgico magnocelular que le envía acetilcolina (ACh) a la corteza. Al sistema colinérgico se le ha asociado con el mantenimiento de los patrones electroencefalográficos (EEG) de vigilia en la neocorteza. Además, se considera que desempeña una función en los procesos de memoria (manteniendo el nivel de excitabilidad de las neuronas implicadas en estos sistemas). También, se ha planteado que el sistema de fibras que aportan ACh a la corteza tendría un funcionamiento anómalo en el caso de la enfermedad de Alzheimer (además en este tipo de condición neurodegenerativa también habría compromiso de vías glutamatérgicas). Aunque esta enfermedad, además se caracteriza por una serie de cambios histopatológicos muy significativos como lo son las alteraciones del funcionamiento de la proteína Tau, la generación de ovillos neurofibrilares y de placas de betamiloide asociados a procesos de atrofia cortical, así como variaciones a nivel de las fibras axónicas (Bustamante, 2016).

La corteza cerebral también recibe *inputs* provenientes de otros núcleos extracorticales, como por ejemplo el Locus Coeruleus que le envía un

sistema de fibras divergente y que está relacionado con la innervación de norepinefrina a la corteza. Las áreas somatosensoriales primarias reciben este tipo de contactos que contribuyen a la modulación del proceso visual. No obstante, en términos generales toda la corteza es innervada por contactos sinápticos cuyo mediador sería la norepinefrina. Por tal razón, se refiere que el influjo de estas fibras es de naturaleza divergente. Al parecer, las fibras noradrenérgicas están asociadas con el mantenimiento del tono emocional, considerándose que el incremento en la actividad de este sistema podría vincularse con la depresión, mientras que su descenso podría estar relacionado con conductas de sobreexcitación, como las que se presentan en algunas formas de manía (Kolb y Whishaw, 2016).

También se conoce que la corteza recibe *inputs* provenientes de los núcleos del rafe los cuales le aportan contingentes serotoninérgicos que se relacionan con la percepción, el estado de ánimo y con el mantenimiento de los patrones EEG relacionados con el estado de vigilia. El incremento de la actividad asociada a este neurotransmisor se ha vinculado con el trastorno obsesivo compulsivo, mientras que su descenso ha sido relacionado con algunas formas de depresión (Kolb y Whishaw, 2016).

Otras aferencias a la corteza provienen de la sustancia negra de la región mesencefálica y del área tegmental ventral (VTA por sus siglas en inglés) que contribuyen a través de un contingente de fibras dopaminérgicas a la corteza. El sistema dopaminérgico está asociado con el mantenimiento de la conducta motora normal desde la modulación de la actividad de la motoneurona superior. El aumento de la actividad dopaminérgica estaría vinculado con algunas formas de esquizofrenia, aunque no ha podido establecerse una relación causal al respecto (Gonzalez-Burgos, Cho y Lewis, 2015). También, se conoce que la función de las neuronas dopaminérgicas se encuentra comprometida en la enfermedad de Parkinson. Específicamente aquellas neuronas que participan en la vía nigroestriatal son de vital importancia en la comprensión de la sintomatología asociada a este proceso neurodegenerativo. Por otro lado, algunos estudios proponen que la dopamina proveniente de las células de los circuitos mesolímbicos aumenta la actividad global y la de los centros que regulan la conducta (disminuyendo de esta manera el nivel de inhibición latente). Estos efectos podrían incidir en el incremento de la creatividad en la producción ideativa, lo cual ha llevado al planteamiento del modelo trifactorial de la creatividad que involucra estructuras como los lóbulos frontales, regiones del temporal y vías dopaminérgicas mesolímbicas (Flaherty, 2005, 2011, 2015).

Al igual que la norepinefrina y la serotonina, la dopamina es parte de los denominados neurotransmisores extrínsecos (es decir que se sintetizan por fuera de la corteza y se liberan en ella). Estos cumplen una función moduladora, mientras que los neurotransmisores intrínsecos como el GABA y el glutamato, como ya se mencionó, cumplirían funciones inhibitorias y excitatorias respectivamente (Bustamante, 2016; Escobar y Pimienta, 2016).

En este orden de ideas, todos los neurotransmisores monoaminérgicos desempeñan una función muy importante en la modulación del estado de ánimo y de los procesos cognitivos, por ejemplo, en aspectos de la atención como la selectividad e inhibición de estímulos irrelevantes. No obstante, puede decirse que las monoaminas también influyen sobre la actividad tanto de las neuronas piramidales como de las células no piramidales. Particularmente, en la corteza hay sectores motores que requieren de la innervación monoaminérgica, por ejemplo, se reconocen conexiones dopaminérgicas, cuyo blanco involucra la circunvolución precentral (donde se ubica el área 4 de Brodmann), que contribuyen a la regulación de la información que entra a través de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales. Así, en el cuello de las espinas se han descrito fibras dopaminérgicas regulando la actividad de la neurona piramidal. En ese sentido, las células dopaminérgicas influyen en la acción de ambos tipos de neuronas (piramidales y no piramidales) modulando la excitación, así como la inhibición, es decir que efectúan un tipo de mediación sobre las interacciones que ocurren entre las dos “especies” neuronales. Por tanto, la acción de las monoaminas no solamente tiene que ver con el procesamiento emocional, ya que también se acepta que influyen en el funcionamiento de áreas tanto motoras como perceptivas. Por ejemplo, en la región de la corteza estriada que colinda la cisura calcarina en el territorio occipital, la innervación serotoninérgica es muy importante constituyendo un aporte clave para el trabajo de la corteza visual primaria.

Por otro lado, si se llevara a cabo una prueba para enfatizar la importancia de las monoaminas en diversos procesos modulatorios más allá del estado de ánimo, resecaando una porción de la corteza frontal (en un sujeto postmortem) y realizando tinciones para monoaminas, se podría anticipar que este tipo de neurotransmisores se encontrarían innervando toda la corteza frontal (incluyendo regiones frontales límbicas, ejecutivas y motoras). Lo anterior sugiere que la corteza siempre va a contar con un ambiente glutamatérgico aportado por las células piramidales y con un entorno caracterizado por maniobras gabaérgicas liderado por las interneuronas. Sin embargo, para

que este sistema fisiológico glutamatérgico preeminente funcione de manera óptima, requiere del apoyo de las monoaminas. Efectivamente, cabe aclarar que las monoaminas por si mismas no se encargarían de modular la actividad de la corteza, ya que es la misma corteza que a través de fibras corticofugales influye sobre los núcleos que generan norepinefrina, serotonina y dopamina, convocando al locus coeruleus, a los núcleos del rafé, a la sustancia nigra y a la VTA para que liberen sus aportes de estos neurotransmisores “arriba” en la corteza.

Por esta razón, se afirma que esas neuronas no son las responsables de los sentimientos, es todo el cerebro o mejor todo el sujeto en interacción. En un porcentaje alto las neuronas monoaminérgicas influyen sobre el despliegue de las emociones que emergen de la corteza, pero esos neurotransmisores (o estas neuronas que sintetizan monoaminas) solo se perfilan como otro ingrediente fundamental para movernos a pensar, a sentir y por qué no a crear.

Evidentemente, cada neurona en particular es poco “racional”, lo que la hace “inteligente” es la interacción. Por esa razón, no se les puede asignar un papel causal o explicativo en lo que respecta a un evento complejo a un neurotransmisor, ya que los neurotransmisores no son centros ejecutivos que generan X o Y fenómeno. De esta manera, estos mediadores moleculares deben entenderse como eslabones de una red intrincada de interacciones y regulada jerárquicamente desde dinámicas neurológicas complejas.

En este punto resulta esencial abordar la tendencia que tiene la corteza para constituir redes biológicas probabilísticas (evanescentes) como una ventaja adaptativa que le confiere una gran capacidad de cómputo, de acción y de regulación (Llinás, 2003). Esta condición favorece la distribución del trabajo en el sistema nervioso y permite que la actividad de las neuronas especializadas sea firme en tanto están acompañadas por otras. De este modo, se puede concebir la conectividad como un fenómeno de reclutamiento entre sistemas excitatorios e inhibitorios que interactúan con sistemas modulatorios, cuyo papel no es excitar ni inhibir, sino más bien garantizar que lo que se está excitando se encuentre en la óptima condición de excitabilidad. Por ejemplo, los circuitos asociativos cortico-corticales son glutamatérgicos, pero si no cuentan con el aporte óptimo de norepinefrina, la capacidad de atención necesaria para desarrollar un pensamiento se encontraría lentificada. ¿Por qué ocurriría esta ralentización del flujo del pensamiento? Podría decirse que, en parte porque al sistema neural complejo que genera las ideas, le faltaría el aporte realizado por la

norepinefrina. De esta manera, es importante aclarar que a partir de este razonamiento no se puede concluir que la norepinefrina es la precursora del pensamiento. Lo que sí es se puede plantear es que la norepinefrina resulta importante para la actividad mental ágil. Es decir que la norepinefrina hace lo que hace, porque interactúa en el escenario de circuitos cortico-corticales que son glutamatérgicos.

No obstante, es fundamental que el pensamiento tenga un límite en el tiempo, sino perseveraríamos en el mismo flujo de ideas. Para evitar esta perseveración no deseada, se hace necesario contar con sistemas inhibitorios que envíen órdenes con el mensaje de: “ya es suficiente el nivel de actividad mental”. Ahí es donde interviene el sistema GABAérgico. Sin embargo, todos estos eventos metabólicos y eléctricos tienen lugar dentro de una dinámica de interacción compleja.

Recapitulando un poco, en primer lugar, se mencionó que las monoaminas que se liberan en el territorio cortical, lo hacen por solicitud de la corteza, o sea que la corteza cuenta con proyecciones a esos núcleos para “demandar” los neurotransmisores que se van a liberar en ella. Corriendo el riesgo de resultar un poco reduccionistas, puede decirse que la corteza “pide” la gratificación motivacional y decanta la selectividad de los estímulos.

En este punto, resulta importante aclarar que la mayor parte de lo que desciende de la corteza por medio de fibras de proyección no se trata de fibras implicadas en nuestro movimiento, ya que estas vías descendentes hacen referencia más bien a mecanismos de control. Se trata de circuitos que: i) arrancan en la corteza, pasan por el estriado, y vía tálamo se devuelven a la propia corteza o de: ii) circuitos que salen de la corteza, van al puente y de allí se dirigen al cerebelo, pasan por el tálamo y se devuelven a la corteza. En pocas palabras, puede afirmarse que la corteza siempre está ejerciendo control sobre su sistema asociativo y de regulación, ya que lo que finalmente se proyecta por fuera de la corteza consiste en alrededor de un millón de fibras (cifra que en realidad es pequeña) y cuya función más o menos se restringe a “mover la musculatura facial” e “inervar la médula espinal”, en aras de modular el control que ejerce la neurona motora baja sobre la placa neuromuscular (evidentemente con la ayuda de interneuronas que establecen relaciones inhibitorias).

Esto último significa que la mayoría de la energía desplegada desde el sistema cortical y subcortical se invierte modulando e inventando la realidad dentro

del territorio neural y que se regula el flujo informativo, en buena medida, para no perder contacto con la realidad misma.

INTEGRACIÓN DE LOS MÓDULOS Y EL CARÁCTER DINÁMICO DE LA CORTEZA CEREBRAL

Aunque a lo largo del capítulo se han desarrollado parcialmente aspectos relacionados con la conectividad, es necesario resaltar que las aferencias y eferencias corticales tienen lugar i) dentro de la misma corteza y ii) entre la corteza y estructuras subcorticales. En este sentido, si se toma una porción de corteza, la mayor cantidad de aferencias que llegan sobre determinado módulo cortical siempre van a corresponder a la corteza del mismo hemisferio o a la corteza del hemisferio contralateral.

Llama profundamente la atención el conocimiento neuroanatómico que señala que: *la mayoría de las aferencias que reciben los módulos de la corteza provienen de la misma corteza*, puesto que ese hecho generaría fuertes implicaciones en nuestra comprensión acerca de cómo funciona el desarrollo en el ser humano e incluso en cómo nos convertimos en quienes finalmente somos. Desde esta perspectiva, es posible constatar ese dato neuroanatómico como una pieza de información que puede sumarse a la complejidad de los elementos que participan en la construcción de la individualidad humana.

El siguiente contingente de aferencias a los módulos de la corteza (y que ocupa el segundo lugar en términos de la evidencia neuroanatómica) proviene del tálamo. Se trata de un grupo más reducido de fibras que dirige información a la corteza y que evolutivamente ha demostrado ser suficiente para el funcionamiento desde el punto de vista adaptativo y desde la dimensión simbólica-social. Lo anterior resalta la idea de acuerdo con la cual *a la corteza entra un contingente de fibras proveniente del tálamo y por ende este conjunto de núcleos constituye la interface entre el mundo exterior y el tejido cortical*. Esto implica que el tálamo como núcleo de relevo e integración estaría recogiendo casi toda la información y la estaría distribuyendo a las diferentes áreas corticales (Escobar y Pimienta, 2016).

Hace unas líneas se mencionó que la información que le envía el tálamo a la corteza puede ser tanto específica como inespecífica. Las aferencias específicas llegarían a la lámina IV, mientras que las inespecíficas llegarían

a todas las láminas corticales (sobre todo a las capas supragranulares). Asumiendo el ejemplo del procesamiento sensorial, de cierto modo, es posible plantear que las aferencias específicas participan en la función de asegurar la precisión sobre aquello que el ser humano ve, siente y oye, mientras que las entradas inespecíficas serían esenciales para contextualizar esas sensaciones. Concretamente, las aferencias inespecíficas provienen de los núcleos intralaminares del tálamo que aportan un contingente importante de fibras a las láminas I, II y III.

En efecto, se puede plantear que las interacciones establecidas por los diversos módulos corticales dentro de la misma corteza y por fuera de ella, no son procesos rígidos, sino que deben ser abordados como un fenómeno dinámico. Por ejemplo, cuando el médico realiza un electroencefalograma (EEG) encuentra ritmos de todo tipo y la actividad cortical va fluctuando de acuerdo a las contingencias marcadas por las interacciones del sistema nervioso. Del mismo modo, si se toma una porción de tejido cortical para revisar las diferencias en la corteza, y se realiza la siguiente pregunta: ¿Con quién interactúa la corteza? En primer lugar, es posible plantear que, la corteza interactúa con la corteza misma (como ya se mencionó) a través de fibras cortico-corticales asociativas y comisurales, que se originan en las láminas II y III y llegan a láminas supragranulares de otros módulos. Esto les ha permitido a los neurocientíficos comprender la organización cortical por módulos (ver figuras 36 y 40).

De este modo, sabemos que no solamente la corteza presenta una organización horizontal, sino que también se distribuye interconectándose en una configuración ortogonal (vertical, columnar o modular). Efectivamente, el concepto de módulo o columna cortical se ha ido desarrollando durante los últimos 30 años y cabe aclarar que, el valor funcional de los módulos no solo reside en las aferencias que reciben, sino en las eferencias que estos envían a otras regiones corticales y subcorticales. Además, también habría que hacer referencia a la conectividad intrínseca de cada columna cortical (las conexiones al interior del módulo). Esta disposición modular se ha encontrado a nivel de la corteza visual y de varios tipos de corteza como la corteza auditiva, sensorial, motora e incluso la corteza del lóbulo frontal (Goldman y Nauta, 1993; Lev y White, 1997; Le Vay, Wiesel y Hubel, 1980; Levine y Shefner, 1991). En su valor funcional, el tamaño de los módulos resulta muy importante, así que si se trata de módulos asociativos el tamaño oscila entre 200 y 300 μm de diámetro, mientras que para los módulos sensoriales el tamaño puede llegar a ser de aproximadamente 500 μm de diámetro.

Ahora bien, si nos preguntamos acerca de qué define la organización de los módulos corticales, la respuesta a la pregunta podría partir de aspectos innatos propios del neurodesarrollo (protocolumnas en la zona ventricular del tubo neural), específicamente la posible conformación de un protomapa neural para columnas que se constituiría como el precursor prenatal de los módulos corticales (Sidman y Rakic, 1973). Sin embargo, necesariamente habría que hacer alusión al concepto de conectividad, lo cual nos ubica en el terreno de la experiencia interactiva en que se involucra la corteza. Desde esta lógica, un módulo sensorial, en muy buena medida, estaría organizado alrededor de la célula piramidal, puesto que en torno a esta célula las interneuronas se disponen para implementar sus maniobras inhibitorias, lo cual es fundamental en la organización modular. Además, la configuración de los módulos sensoriales está influenciada por el tálamo, puesto que son las fibras tálamo-corticales las que aportan *inputs* del mundo exterior (tanto del ambiente inanimado, como del contexto simbólico-social marcado por las interacciones con los otros).

Entonces el tálamo en cierta medida influye en la constitución de los módulos sensoriales, aunque la corteza predomina sobre la construcción de los módulos asociativos. Por ejemplo, la corteza frontal izquierda, “determina” hasta cierto punto los módulos de la corteza frontal derecha, lo cual reafirma que el cerebro es indivisible a nivel de la lógica de su funcionamiento y en aras de la comprensión de su naturaleza computacional.

Continuando con el razonamiento, en el caso de un contingente de información que ingresa a la corteza frontal y se ramifica en un módulo asociativo, es muy importante también considerar que hay muchos otros módulos que también se conectan a esta columna, lo cual implica que ese mismo módulo asociativo puede ser reclutado para diferentes tareas de manera flexible. Ocurre algo muy similar cuando un director técnico dispone de un equipo con 15 o 7 jugadores de rugby y uno de ellos es reclutado para jugar a la ofensiva, pero por la dinámica y las necesidades del juego, a veces atacará y a veces defenderá. Usando la lógica de la metáfora del rugby, se puede afirmar que es posible acceder a las experiencias de memoria por medio de estímulos diferentes, ya que un estímulo que puede activar una red que llevaría a un sujeto a determinada huella de memoria, puede ser sustituido por otro estímulo diferente, a través del cual también es posible que el individuo recuerde el mismo evento. Lo anterior es viable porque tanto la percepción como el aprendizaje son fenómenos complejos y de cierta manera implican aquello que el sujeto vio, escuchó, sintió o simplemente imaginó.

En este orden de ideas, se puede plantear que un módulo cortical no es una entidad anatómica, ni un constructo vago o etéreo, sino que involucra la distribución y la función que se establece a nivel neural en el marco de interacciones complejas que incluyen tanto al ambiente externo como al ambiente interno (ver figura 40).

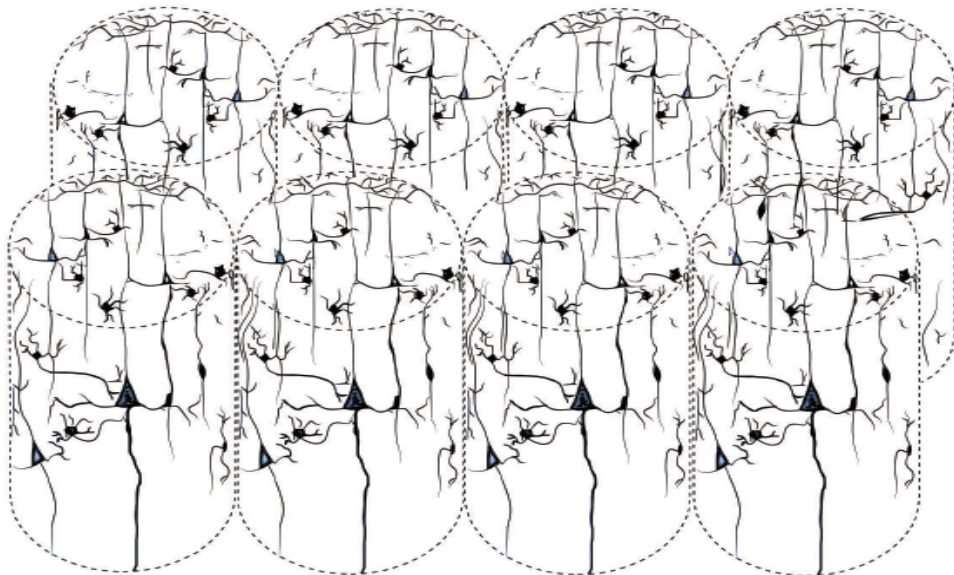


Figura 40. Representación esquemática de columnas corticales. Desde la perspectiva delimitada por la organización modular, se asume que la unidad de cómputo neural sería el microcircuito cortical que representa cada columna al interior de la corteza.

Fuente: Figura elaborada por el autor del presente libro.

De este modo, puede considerarse que son las aferencias y las eferencias de un módulo (más puntualmente, las neuronas de un módulo de la corteza dependiendo de sus acciones) las que van a marcar morfofuncionalmente la viabilidad de las columnas contralaterales o ipsilaterales. Haciendo referencia a la complejidad de las interacciones entre los módulos corticales, puede considerarse que los seres humanos contamos con tres millones de módulos interactuando y cada módulo está dotado de 2000 neuronas piramidales, a lo que también habría que agregar un 20% de ese equivalente que corresponde a células no piramidales o interneuronas. Se estima que un módulo recibiría aferencias y enviaría eferencias hacia al menos otros

cincuenta módulos corticales. En parte, ésta sería la base de la integración compleja que tiene lugar en la corteza cerebral (Eccles, 1984).

Por otro lado, enfocándonos en las eferencias o salidas de información que orquesta la corteza, sería posible considerar el ejercicio de control que ésta lleva a cabo sobre determinadas estructuras subcorticales. Anteriormente se planteó que el tálamo envía un contingente pequeño de fibras a la corteza, en comparación con las fibras cortico-corticales que aportan aferencias a la misma. Sin embargo, en el caso contrario, si nos ubicamos en un punto de los núcleos específicos del tálamo (por ejemplo, el núcleo ventral anterior del tálamo), se puede estimar que aproximadamente la mitad del aporte de fibras que éste recibe, proviene de la corteza. ¿Qué comprensiones se pueden construir a partir de estos hechos? La principal comprensión puede entenderse en términos de que, la corteza auto-regula su número de entradas de información en la medida en que regula la información proveniente de ciertos núcleos del tálamo. En pocas palabras, la corteza controla más la entrada de información proveniente de núcleos talámicos y lo hace por medio de “filtros” que regulan los inputs, vía fibras cortico-tálamo-corticales (lo cual se evidencia, en parte, debido a la menor cantidad de fibras provenientes del tálamo). Este hecho implica que la corteza escoge, o sea que, las aferencias provenientes del tálamo son importantes para limitar la entrada sensorial, puesto que el individuo no necesita que el tálamo le envíe más que un contingente pequeño de la información que es recabada en la periferia por los sistemas sensoriales. Aun así, la corteza permanentemente está llevando a cabo un control muy significativo sobre los núcleos del tálamo, con el objetivo de lograr la regulación y el balance de la información que ingresa a su territorio.

Ciertamente, se han descrito tanto fibras tálamo-corticales aferentes a la corteza, como fibras cortico-talámicas provenientes de la lámina VI del lóbulo frontal. Este bucle retroactivo resulta fundamental para comprender los procesos atencionales, es decir, para descifrar en parte, los mecanismos que nos permiten escoger la información (ser selectivos).

CONSIDERACIONES SOBRE LA CORTEZA COMO RED DE CONOCIMIENTO FLEXIBLE

Normalmente, elegir implica un acto relativamente voluntario. En este orden de ideas, se puede plantear que, salvo en ciertos trastornos neurológicos caracterizados en determinados perfiles neuropsicológicos (como es el caso del TDAH), un sujeto no es desatento porque sea inatento, lo es porque no quiere ser atento. Es decir que la dimensión afectiva y motivacional frente al posible foco de atención resultaría ser supremamente importante. En pocas palabras, cuando no experimentamos estados de interés y curiosidad, no resulta fácil comprometer nuestros recursos atencionales en un foco específico.

Así pues, la atención es un proceso que no se perfila como netamente cognitivo, puesto que implica una dimensión afectiva-social. Además, en cierta forma, también requiere de un entrenamiento en términos de la experiencia que el individuo va obteniendo en la actividad psicológica que implica enfocar la atención sobre determinados contenidos, eventos del entorno e incluso sobre sí mismo. Efectivamente, en buena medida prestar atención requiere de una especie de “entrenamiento” que demanda un juego complejo entre la corteza, el tálamo (núcleo reticular del tálamo) y la amígdala, por mencionar tan solo algunas estructuras (John, Zikopoulos, Bulloc y Barbas, 2016).

Particularmente, muchos individuos aburridos por la monotonía implicada en la regularidad, así como algunos sujetos creativos e innovadores, buscan la novedad en entornos tanto externos como internos. Así, pueden ser sensibles a la percepción de nuevos patrones o relaciones presentes en elementos del ambiente o a la búsqueda y generación de nuevas ideas. Aunque no se perfila como un terreno donde se haya avanzado mucho, algunos estudios sugieren que una serie de interacciones complejas estarían relacionadas con los comportamientos de búsqueda de la novedad asociados con la modulación nerviosa aportada por las vías dopaminérgicas. En este sentido, el efecto global de la dopamina cuando el sujeto se ve expuesto a estímulos novedosos, involucra su liberación tomando como objetivo sistemas neurales de recompensa que comprenden la vía mesolímbica mencionada hace unas líneas (Patoine, 2009).

Por otra parte, particularmente hablando de las eferencias a partir de la corteza, resulta fundamental considerar diversos contingentes de fibras

cortico-corticales muchas de las cuales emergen de sustratos supragranulares de la corteza (por ejemplo, de la lámina piramidal externa). Además, la corteza también envía proyecciones al estriado y a los núcleos del tronco encefálico. Se conoce que algunas de estas eferencias realizan sinapsis en la protuberancia para abordar el cerebelo por la vía delimitada por los pedúnculos cerebelosos. Finalmente, de los sustratos más profundos de la lámina V (por ejemplo, de la corteza motora primaria) pueden originarse proyecciones de las células gigantes de Betz hacia la médula espinal (como se describió previamente).

Anteriormente, se planteó que la corteza se conecta esencialmente con sí misma, seguidamente con tálamo y con el estriado (o núcleos de la base). Podría considerarse como una ruta importante aquella que va de la corteza al puente y luego al cerebelo, para regresar posteriormente a través del tálamo al territorio cortical. Actualmente conocemos que de la lámina V de la corteza (de la parte más superficial de sus estratos) se originan fibras que se dirigen al estriado y de estratos más profundos salen fibras cortico-pontinas que establecen conexiones profusas con el puente y luego orientan la información hacia la corteza cerebelosa. Esto indica que la corteza no se conecta directamente con el cerebelo, ya que su influencia sobre esta estructura tiene lugar a través del puente y de los núcleos rojos (Bustamante, 2016; Escobar y Pimienta, 2016; Snell, 2014).

A partir de estas comprensiones, resulta interesante confirmar que la corteza cuenta con una lógica coherente de funcionamiento, puesto que anteriormente se consideraba que el mundo neural podía abordarse desde una aproximación basada en la sensibilidad y en el movimiento, reduciendo la complejidad del hecho psicológico a un paradigma basado en el arco reflejo.

En efecto, si pensáramos los procesos neurales desde una perspectiva del arco reflejo solo podríamos centrarnos en fenómenos como: “si corto aquí... no siento”. Lo mismo podría asumirse para la vía motora: “si lesiono aquí... pues determinado miembro ya no se mueve”. Por el contrario, la lógica de la corteza (como dispositivo de integración compleja) nos hace aproximarnos más sobre la base de lo que hacemos en cualquier área de las neurociencias clínicas o básicas y por qué no, sobre como la corteza, de manera flexible, construye aquello que percibimos o aquello que imaginamos.

Específicamente, se ha intentado definir la percepción desde diferentes perspectivas del conocimiento, como lo son la filosofía, la psicología, la

biología, entre otras. Por ejemplo, Neisser (1981) afirma que la percepción es un proceso activo-constructivo que implica que quien percibe, antes de procesar la nueva información manipula los datos que ya están almacenados en su conciencia y crea un esquema informativo anticipatorio que le permite comparar ambas informaciones para así poder tomar decisiones de aceptación o rechazo del conocimiento. Puesto que las sensaciones del ser humano son variables, Merleau-Ponty (1975) asume la percepción como un proceso parcial, señalando además que la percepción no sería el producto de una simple acumulación de eventos sobre las experiencias ya vividas, sino más bien una construcción constante de significados que tienen lugar en un espacio y en un tiempo.

Por su parte, Fuster (2014a; 2019) plantea que las percepciones están precedidas por un ciclo dialógico entre la percepción y la acción (el ciclo P/A). Dicho ciclo implica que el sujeto recibe información del contexto a través de su cuerpo (más concretamente estructuras sensoriales tanto periféricas como centrales del sistema nervioso) y procesa dichos complejos de información a través de redes neurales encargadas de planear, secuenciar y ejecutar acciones y verificarlas. Al recibir esta información el sistema nervioso experimenta una serie de modificaciones generando representaciones del contexto externo en el espacio correspondiente al territorio neural. En síntesis, podría aceptarse que mediante la percepción (que no siempre tiene lugar de manera consciente) el sistema nervioso va construyendo/creando cógnitos sensoriales, los cuales son redes de conocimiento sensorial que contribuyen a la generación de representaciones neurales del conocimiento que percibimos del entorno externo. Allí también residirían ciertas formas de aprendizaje como el perceptivo y algunas formas de memorias asociadas a lo que vemos, lo que escuchamos y lo que sentimos (ver figura 41).

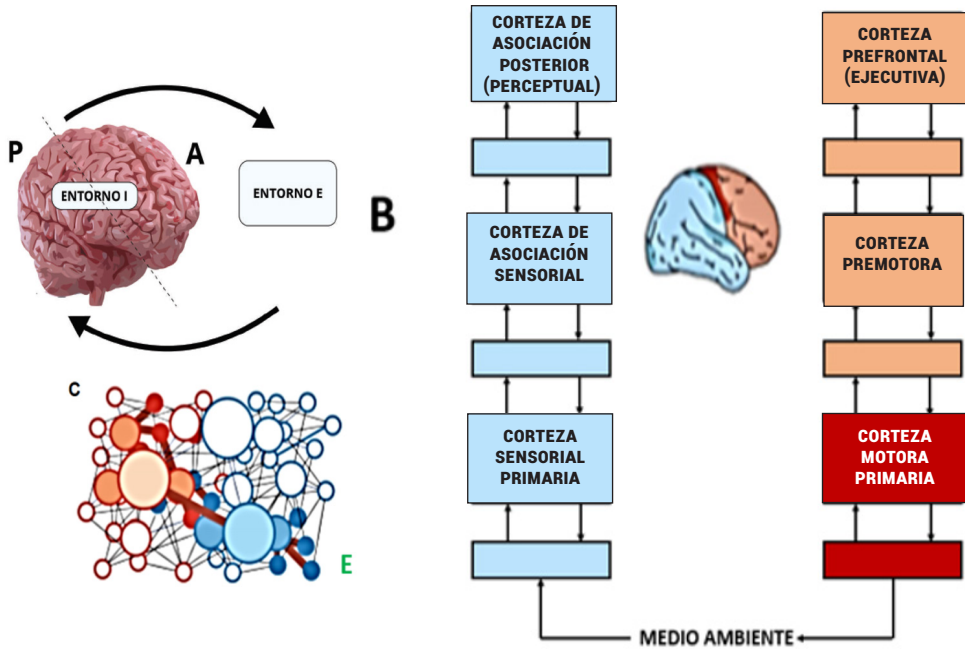


Figura 41. Ciclo percepción-acción. A. El esquema representa la interacción entre el sistema nervioso y el entorno. Gracias a la complejidad de las interacciones que permite el ciclo percepción-acción (P/A), la corteza elabora representaciones internas del entorno. Estas representaciones neurales, estarían imbricadas en redes de conocimiento sensorio-motor, asociativo y emocional. ENTORNO E (externo); ENTORNO I (interno). B. Tipos de conocimientos que se van estructurando (de manera jerárquica y recurrente) en las cortezas perceptivas y ejecutivas en la dinámica del ciclo P/A. C. Red neuronal que presenta redes de almacenamiento de aprendizajes sensoriales (presentadas en azul) y redes de conocimiento ejecutivo (presentadas en rojo) desde la lógica de la conectividad de los componentes de una red referida al ciclo percepción/acción. E=Estímulo del medio ambiente.

Fuente: Basado en Fuster (2014a).

Evidentemente, la percepción (en términos biológicos) no evolucionó para la contemplación del mundo. Más bien se trata de un proceso adaptativo que le permite al ser humano actuar sobre el ambiente (entorno inanimado) y sobre el contexto (dinámicas socio-simbólicas que implican al otro).

De esta manera, la complejidad de la corteza frontal se perfila como un mecanismo ejecutivo con una gran potencia a nivel de la planeación, la secuenciación, la ejecución y la verificación de las acciones. Las redes de conocimiento sensorial organizadas en la corteza posterior, establecen conexiones con la corteza frontal, la cual a su vez organiza (como un dispositivo potente de integración) redes ejecutivas para planear y llevar a cabo las acciones. Estas redes ejecutivas (cognitos ejecutivos) cuentan con un importante registro de conocimientos disponibles para la acción.

En este sentido, es que Fuster propone la dinámica del ciclo P/A. Aunque también resalta la importancia de la participación de “avenidas” límbicas (redes límbicas) que aportan el “tinte” emocional a la relación dialéctica entre la percepción y la acción.

Particularmente, la corteza frontal como territorio nuevo en términos filogenéticos, se acopló al ciclo P/A y mediante mecanismos como la memoria operativa, favoreció la aparición de conductas y procesos que no solo pueden definirse como adaptativos, sino como pre-adaptativos, ya que, los seres humanos hacemos predicciones de lo que vendrá (para lo cual la corteza prefrontal contribuye de manera importante), anticipando las acciones y las respuestas, tanto del ambiente como de los otros (Fuster, 2014b). Evidentemente, con un monto importante de flexibilidad, pero también con un margen de error típico de la falibilidad humana.

Como se mencionó hace algunos párrafos, la evidencia sugiere que, como representante de la información proveniente del mundo exterior, el tálamo tan sólo envía un “bajo porcentaje” de esta información recogida y con ese pequeño afluente informativo, las fibras asociativas y comisurales de la corteza, se encargan de hacer todo el trabajo de conectividad y de elaboración mental de la mano con diversas regiones corticales. No en vano Fuster (2002) denomina a la corteza cerebral el órgano de la creatividad.

En efecto, es posible concluir que neuroanatómicamente necesitamos “muy poco de afuera” para funcionar de manera adaptativa, aunque eso no niega el impacto del mundo intersubjetivo, la cultura y la relación con los otros, que tiene un lugar determinante en la constitución de un ser humano con un desarrollo típico. Así, se refrenda el hecho según el cual el sistema nervioso, evolutivamente se las ha arreglado para tomar de “afuera” e ir representando ese mundo exterior (ambiente y contexto) en formatos neurales, lo cual facilita tanto los procesos de interacción como la dialéctica en que construimos la realidad.

Desde esta lógica, es probable que la conducta flexible que caracteriza aspectos relacionados con nuestra toma de decisiones, nuestro pensamiento divergente y el ejercicio de nuestra “libertad”, se vincula con la capacidad que tiene nuestra corteza para reclutar conocimientos y aprendizajes pasados, actualizarlos e incorporarlos a nuestra capacidad anticipatoria y creativa, lo cual, necesariamente requiere del despliegue de procesos computacionales en el tiempo (Fuster, 2014a). Quizás todo esto ocurra dentro de la complejidad de procesos que deberían implicar sistemas de memoria tanto relativos al recuerdo y al aprendizaje, como aquellos mecanismos operativos online y dispositivos neurales para la planeación, la capacidad de insight, la búsqueda de la novedad, la flexibilidad cognitiva y las interacciones socio-simbólicas que son parte integral de la dinámica resultante entre los ciclos P/A que nos caracterizan.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son los antecedentes evolutivos del origen de la corteza cerebral?
- ¿Cuáles son las funciones en que se involucra la corteza cerebral en el humano?
- ¿Cómo está organizada y constituida la corteza cerebral?
- ¿Por qué es importante el concepto de red biológica en la comprensión del componente funcional de la corteza?
- ¿Cuál es el lugar de la corteza en la conducta flexible que presenta el humano?
- ¿Cómo se relaciona el ciclo P/A con el sistema de acción y la conducta flexible?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baddeley, A. D. (1990). *Human memory: Theory and practice*. Barcelona: Oxford University Press. Barcelona.
- Barbas, H. (2015). General cortical and special prefrontal connections: Principles from structure to function. *Annual review of neuroscience*, 38, 269-289. doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033936 <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033936>.

- Bustamante, J. (2016). *Neuroanatomía Funcional y Clínica: atlas del sistema nervioso central*. Editorial Médica CELSUS.
- Dart, R. A. (1934). The dual structure of the neopallium: Its history and significance. *Journal of Anatomy*, 69(Pt 1), 3.
- DeFelipe, J., Segura, T., Arellano, J. I., Merchán, A., DeFelipe-Oroquieta, J., Martín, P., y Sola, R. G. (2001). Neuropathological findings in a patient with epilepsy and the Parry–Romberg syndrome. *Epilepsia*, 42(9), 1198-1203. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.45800.x>.
- Diamond, A., Kirkham, N., y Amso, D. (2002). Conditions under which young children can hold two rules in mind and inhibit a prepotent response. *Developmental psychology*, 38(3), 352. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.38.3.352>.
- Eccles, J. C. (1984). The cerebral neocortex: a theory of its operation. *Cerebral cortex*, 2, 1-36.
- Escobar, M. I., Pimienta, H., Caviness, V. S., Jacobson, M., Crandal, J. E., y Kosik, K. S. (1986). Architecture of apical dendrites in the murine neocortex: dual apical dendritic systems. *Neuroscience*, 17(4), 975-989. DOI: 10.1016/0306-4522(86)90074-6
- Escobar, M. I., y Pimienta, H. J. (2016). *Sistema nervioso*. Cali, Colombia: Universidad del Valle. Programa Editorial de la Universidad del Valle.
- Flaherty, A. W. (2005). Frontotemporal and dopaminergic control of idea generation and creative drive. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 147-153. <https://doi.org/10.1002/cne.20768>.
- Flaherty, A. W. (2011). Brain illness and creativity: mechanisms and treatment risks. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 56(3), 132-143. <https://doi.org/10.1177/070674371105600303>.
- Flaherty, A. W. (2015). *The midnight disease: The drive to write, writer's block, and the creative brain*. Boston: Houghton Mifflin Harcourt.
- Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of neurocytology*, 31(3-5), 373-385. <https://doi.org/10.1023/A:1024190429920>.
- Fuster, J. M. (2014a). Cerebro y libertad. *Los cimientos cerebrales de nuestra capacidad para elegir*. Barcelona: Ed Ariel.
- Fuster, J. M. (2014b). The prefrontal cortex makes the brain a preadaptive system. *Proceedings of the IEEE*, 102(4), 417-426. <https://doi.org/10.1109/JPROC.2014.2306250>.
- Fuster, J. M. (2019). The prefrontal cortex in the neurology clinic. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 163, pp. 3-15). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00001-X>.

- Goldman, P. S., & Nauta, W. J. (1993). Columnar distribution of cortico-cortical fibers in the frontal association, limbic, and motor cortex of the developing rhesus monkey. In *Neuroanatomy* (pp. 561-581). Birkhäuser Boston. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-7920-1_28.
- Goldman-Rakic, P. S., y Porrino, L. J. (1985). The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology*, 242(4), 535-560. <https://doi.org/10.1002/cne.902420406>.
- Gonzalez-Burgos, G., Cho, R. Y., y Lewis, D. A. (2015). Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 77(12), 1031-1040. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.010>.
- John, Y. J., Zikopoulos, B., Bullock, D., y Barbas, H. (2016). The emotional gatekeeper: a computational model of attentional selection and suppression through the pathway from the amygdala to the inhibitory thalamic reticular nucleus. *PLoS Comput Biol*, 12(2), e1004722. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004722>.
- Kolb, B., y Whishaw, I. (Eds.). (2016). *Brain and Behaviour: Revisiting the Classic Studies*. New York: SAGE.
- Kubota, Y., Karube, F., Nomura, M., y Kawaguchi, Y. (2016). The diversity of cortical inhibitory synapses. *Frontiers in neural circuits*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00027>.
- Le Vay, S., Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1980). The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 191(1), 1-51. <https://doi.org/10.1002/cne.901910102>.
- Lev, D. L., & White, E. L. (1997). Organization of pyramidal cell apical dendrites and composition of dendritic clusters in the mouse: emphasis on primary motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 9(2), 280-290. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01398.x>.
- LeVay, S. (1973). Synaptic patterns in the visual cortex of the cat and monkey. Electron microscopy of Golgi preparations. *Journal of Comparative Neurology*, 150(1), pp. 53-85. [Doi.org/10.1002/cne.901910102](https://doi.org/10.1002/cne.901910102). <https://doi.org/10.1002/cne.901500104>.
- Levine, M. W., & Shefner, J. M. (1991). *Fundamentals of sensation and perception*. Oxford: Oxford University Press
- Lewis, D. A., Curley, A. A., Glausier, J. R., y Volk, D. W. (2012). Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in neurosciences*, 35(1), 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.10.004>.

- Llinás, R. R. (2003). *El cerebro y el mito del yo: el papel de las neuronas en el pensamiento y el comportamiento humanos*. Bogotá: Editorial Norma.
- Marco, P., Sola, R. G., Pulido, P., Alijarde, M. T., Sanchez, A., y Cajal, S. R., y DeFelipe, J. (1996). Inhibitory neurons in the human epileptogenic temporal neocortex. *Brain*, 119(4), 1327-1347. <https://doi.org/10.1093/brain/119.4.1327>.
- Merleau-Ponty, M. (1975). *Fenomenología de la percepción* (p. 475). Barcelona: Península.
- Mihaljević, B., Benavides-Piccione, R., Guerra, L., DeFelipe, J., Larrañaga, P., & Bielza, C. (2015). Classifying GABAergic interneurons with semi-supervised projected model-based clustering. *Artificial intelligence in medicine*, 65(1), 49-59. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2014.12.010>.
- Mountcastle, V. B. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain*, 120(4), 701-722. <https://doi.org/10.1093/brain/120.4.701>.
- Neisser, U. (1981). *Procesos cognitivos y realidad: principio e implicaciones de la psicología cognitiva*. Madrid: Marova.
- Pandya, D. N., y Yeterian, E. H. (1985). Architecture and connections of cortical association areas. In *Association and auditory cortices* (pp. 3-61). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9619-3_1.
- Pandya, D., Petrides, M., y Cipolloni, P. B. (2015). *Cerebral cortex: architecture, connections, and the dual origin concept*. Oxford: Oxford University Press.
- Patoine, B. (2009). *Desperately Seeking Sensation: Fear, Reward, and the Human Need for Novelty: Neuroscience Begins to Shine Light on the Neural Basis of Sensation-Seeking*. Dana Foundation.
- Peña, J., Sampedro, A., Ibarretxe-Bilbao, N., Zubiaurre-Elorza, L., & Ojeda, N. (2019). Improvement in creativity after transcranial random noise stimulation (tRNS) over the left dorsolateral prefrontal cortex. *Scientific reports*, 9(1), 7116. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43626-4>.
- Ramnani, N., y Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 184-194. <https://doi.org/10.1038/nrn1343>.
- Ryman, S. G., El Shaikh, A. A., Shaff, N. A., Hanlon, F. M., Dodd, A. B., Wertz, C. J., ... & Abrams, S. (2019). Proactive and reactive cognitive control rely on flexible use of the ventrolateral prefrontal cortex. *Human brain mapping*, 40(3), 955-966. <https://doi.org/10.1002/hbm.24424>
- Sanides, F. (2013). *Die Architektonik des Menschlichen Stirnhirns: Zugleich eine Darstellung der Prinzipien Seiner Gestaltung als Spiegel der*

- Stammesgeschichtlichen Differenzierung der Grosshirnrinde* (Vol. 98). Alemania: Springer-Verlag.
- Sidman, R. L., y Rakic, P. (1973). Neuronal migration, with special reference to developing human brain: a review. *Brain research*, 62(1), 1-35. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(73\)90617-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90617-3).
- Snell, R. S. (2014). *Neuroanatomía clínica*. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana.
- Szentágothai, J. (1983). The modular architectonic principle of neural centers. In *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 98, 11-61. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/BFb0033866>.
- Valverde, F. (2002). Estructura de la corteza cerebral. Organización intrínseca y análisis comparativo del neocórtex. *Rev Neurol*, 34(8), 758-780.