

J. Butman¹
R. F. Allegri¹
A. Thomson²
E. Fontela¹
C. Abel¹
B. Viaggio²
M. Drake¹
C. Serrano¹
L. Loñ¹

Flexibilidad conductual ante un *feedback* negativo en pacientes epilépticos temporales refractarios con resección amigdalohipocámpica unilateral

¹ Laboratorio de Investigación de la Memoria
Hospital General de Agudos Abel Zubizarreta
Secretaría de Salud
Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires
Buenos Aires (Argentina)

² Sección Epilepsia del Servicio de Neurología
Hospital Francés
Buenos Aires (Argentina)

Introducción. Los pacientes con disfunciones amigdalianas suelen presentar alteraciones en su conducta. La cirugía de epilepsia temporal proporciona un modelo de estudio de la resección amigdalina unilateral. El objetivo de este trabajo fue estudiar la flexibilidad conductual ante un *feedback* afectivo negativo en pacientes con resección de amígdala por cirugía de epilepsia y evaluar su relación con los síntomas neuropsiquiátricos.

Material y métodos. Diez pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) con resección de amígdala e hipocampo, 6 derechas y 4 izquierdas, apareados por edad y nivel de educación con 10 sujetos controles normales, fueron evaluados con una extensa batería neuropsicológica y neuropsiquiátrica que incluyó la Escala de síndromes positivos y negativos (PANSS) y la Escala de depresión de Beck. Para estudiar la adaptabilidad conductual se utilizaron el Test de Aprendizaje y reversión afectiva (O'Doherty et al., 2001) y el Test del Casino (Bechara et al., 1994).

Resultados. Los pacientes tenían los siguientes puntajes (en media \pm DE): escala de Beck de $8 \pm 1,5$, PANSS positiva de $10 \pm 1,3$ y negativa de $14,4 \pm 2,2$, un cociente intelectual (CI) de $101,4 \pm 6,3$, las categorías completadas en el Test de las cartas de Wisconsin fueron de $4,6 \pm 2,4$. En el test de aprendizaje y reversión afectiva mostraron diferencias significativas en el número de reversiones: controles, 9,3; ELT, 4,23 ($p < 0,001$), y en los ensayos para lograr la primera reversión: controles, 5; ELT, 23,42 ($p < 0,05$). No hubo correlación significativa entre las variables de reversión, depresión, la puntuación de la PANSS o el CI.

Conclusiones. Los pacientes epilépticos con resección amigdalohipocámpica unilateral tendrían alteraciones en la capacidad de reversión con componente afectivo que explicarían la falta de flexibilidad conductual que a veces presentan los mismos y que no se relacionan ni con la presencia aislada de alteraciones ejecutivas ni con un bajo cociente intelectual.

Palabras clave: Aprendizaje. Reversión. Epilepsia. Temporal. Cirugía. Amígdala. Flexibilidad conductual. Conducta.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(1):8-14

Behavioral flexibility impairment with negative feedback in refractory temporal lobe epileptic patients with unilateral resection of the amygdala and hippocampal resection

Introduction. Patients with amygdala dysfunction generally have behavioral impairment. Temporal lobe surgery might be a model of study of unilateral amygdala resection. The objective of this study was to evaluate behavioral flexibility in epileptic patients who undergo amygdala resection for epilepsy surgery and evaluate its relationship with their neuropsychiatric symptoms.

Material and methods. Ten epileptic patients who underwent amygdala and hippocampal resection (6 left and 4 right) matched by age and educational level with 10 healthy controls were tested with an extensive neuropsychological and neuropsychiatric battery. Psychiatric symptomatology was measured with the positive and negative syndrome scale (PANSS) and the Beck depression inventory. To assess behavioral flexibility the emotion-related visual reversal-learning task (O'Doherty et al., 2001) and the gambling task (Bechara et al., 1994) were used.

Results. Patient's mean scores were: Beck: 8 ± 1.5 ; PANSS positive: 10 ± 1.3 , and negative: 14.4 ± 2.2 , intellectual quotient (IQ): 101.4 ± 6.3 ; category number in Wisconsin card sorting test: 4.6 ± 2.4 . The emotion-related visual reversal-learning task showed significance differences in the number of reversion: healthy controls: 9.3; epileptic patients: 4.23 ($p < 0.001$); in the number of trials to the first reversion: healthy controls: 5; epileptic patients: 23.42 ($p < 0.05$). There was no correlation between reversion and depression, PANSS and IQ.

Conclusions. Patients with epilepsy who undergo unilateral hippocampal and amygdala resection appear to have alterations in the reversion capacity with an emotional component that would explain the lack of behavior flexibility that they sometimes have and that are

Correspondencia:
Judith Butman
Laboratorio de Investigación de la Memoria
Hospital General de Agudos Abel Zubizarreta
Nueva York 3952
Buenos Aires (Argentina)
Correo electrónico: drajudithbutman@yahoo.com.ar

not related with either the isolated presence of executive alterations or low intellectual quotient.

Key words:

Behavioral. Flexibility. Amygdala resection. Epilepsy. Temporal. Surgery. Affective reversal learning.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) suelen presentar alteraciones conductuales, ya sea como manifestación ictal o interictal. Bear y Fedio¹ desarrollaron una escala de evaluación de personalidad para pacientes epilépticos en los cuales describieron viscosidad del discurso, hipermoralidad, circunstancialidad y reactividad emocional exagerada. Sin embargo, los resultados fueron inconsistentes y controvertidos, por lo que se dejó de usar. No obstante, los pacientes y familiares refieren algunas de estas alteraciones, como la viscosidad en el comportamiento o el discurso, que pueden interpretarse desde un punto de vista neuropsicológico como falta de flexibilidad conductual, o alteraciones en la adaptación conductual ante las circunstancias cambiantes del medio social. Bechara² llama a esto «impulsividad afectiva» o falta de habilidad de los pacientes de inhibir una respuesta previamente correcta, pero incorrecta con las contingencias del momento. Este fenómeno sería similar al fenómeno de extinción demostrado en animales³.

Damasio⁴ propuso su hipótesis del marcador somático describiendo que los pacientes con lesiones prefrontales fallan en la toma de decisiones, sobre todo afectivas, en su vida cotidiana porque no utilizan las señales autonómicas que de alguna manera guían la conducta de las personas normales. Un estímulo (inductor primario) produce una respuesta somática, luego la presencia de otro estímulo relacionado (inductor secundario), ya sea un pensamiento relacionado o la presencia del mismo estímulo, como el consumo de droga o la posibilidad de ganar o perder dinero, genera la misma respuesta somática, y es esa respuesta somática la que de manera consciente o inconsciente guía la conducta, sobre todo cuando las opciones son varias e inciertas⁵.

Bechara et al.⁶ proponen que la amígdala interviene en el aprendizaje asociativo de los inductores primarios, pero una vez aprendidos, el proceso se independiza de la amígdala, y es en la corteza orbitofrontal donde se procesa la toma de decisiones. Sin embargo, Bar-On et al.⁷ demuestran en tres pacientes epilépticos operados (con resección de amígdala) un mal rendimiento en el Test del Casino (*Gambling Task*), y estos mismos autores publican un mal rendimiento en el Test de Iowa en pacientes con lesión bilateral de amígdala⁸.

En 1994, Rolls et al.⁹ proponen que las alteraciones en el comportamiento de los pacientes con lesiones orbitarias se deben a una falla en la capacidad de modificar su conducta en base a un *feedback* negativo. Para ello usaron un paradigma de asociación/reversión de estímulo/recompensa, cuyo déficit se

correlacionó con alteraciones funcionales de la vida diaria. Estos autores proponen que en la corteza orbitaria estarían representadas las magnitudes de las recompensas y de los castigos (así como el aprendizaje entre un estímulo visual y la recompensa o el castigo a los que estaría asociada y que, en definitiva, una emoción sería desencadenada por el castigo o la recompensa a los que estaría relacionada)¹⁰. La amígdala y la corteza orbitaria tienen una función clave en esta flexibilidad conductual. La amígdala envía proyecciones a la corteza orbitaria posterior a través del pedúnculo inferior del tálamo¹¹; la amígdala proyecta al núcleo dorsomediano del tálamo y éste a su vez a la corteza orbitofrontal¹². Existe una red neural basal que interviene en el procesamiento emocional, conformada por la corteza orbitaria, la amígdala, el núcleo dorsomediano del tálamo y el estriado ventral, que claramente se disocia anatómicamente y funcionalmente con la vía dorsal de la corteza prefrontal, cíngulo dorsal y el resto de la neocorteza dorsal, que interviene en procesos cognitivos generales^{13,14}. Pero la contribución relativa de cada una de estas estructuras en la toma de decisiones y en la capacidad de reversión es un tema actual de investigación.

Swainson et al.¹⁵ encontraron un déficit en un paradigma de reversión en pacientes con resección de amígdala por cirugía de epilepsia refractaria. El paradigma consistió en la elección sucesiva entre dos figuras, pero la recompensa a la que estaba asociada era un *feedback* verbal «correcto/incorrecto». Numerosos trabajos citan que existirá una disociación entre un *feedback* verbal, como el utilizado en el test de las cartas de Wisconsin y en el trabajo de Swainson et al.¹⁵, y un *feedback* asociado a una consecuencia afectiva, como ganar o perder dinero¹⁶ o tener mejor o peor comida, demostrado en monos^{3,17}. El *feedback* verbal dependería de la corteza prefrontal dorsolateral y el *feedback* afectivo de la corteza prefrontal ventrolateral¹⁸.

Fellows y Farah¹⁶ muestran alteraciones de la reversión en pacientes con lesiones orbitarias bilaterales utilizando un paradigma emocional de dos figuras, una asociada a ganar 50 pesos y otra asociada a perder 50 pesos. Luego de ocho ensayos consecutivos donde los pacientes y controles aprenden y eligen la figura asociada a ganar se produce la reversión. Los pacientes con lesiones orbitarias obtuvieron menor número de reversiones que los controles.

En todos estos trabajos las alteraciones en los tests de toma de decisiones y en los de reversión no se debieron a alteraciones en la memoria de trabajo, ya que fueron encontradas disociaciones: mal rendimiento en el Test del Casino con un buen rendimiento en el test de memoria de trabajo visuoespacial¹⁹, al igual que fallas en los tests de reversión, con indemnidad de la memoria de trabajo²⁰, aunque es necesaria una buena memoria de trabajo para obtener un buen rendimiento en el Test del Casino¹⁹.

No se han publicado hasta la actualidad trabajos que evalúen la capacidad de reversión con un *feedback* afectivo en pacientes con lesión unilateral de amígdala, ni su corre-

lación con el Test del Casino, funciones ejecutivas y síntomas neuropsiquiátricos.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la flexibilidad conductual ante un *feedback* afectivo negativo en pacientes con resección de amígdala unilateral por cirugía de epilepsia y correlacionar estos resultados con los síntomas psiquiátricos presentes en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron evaluados en nuestro Laboratorio de Investigación de la Memoria (GCBA) 10 pacientes con resección de amígdala e hipocampo, 6 derechas y 4 izquierdas, como tratamiento quirúrgico de epilepsia del lóbulo temporal refractaria al tratamiento farmacológico. Los mismos fueron derivados del Centro de Epilepsia del Hospital Francés de Buenos Aires apareados por edad y educación con 10 sujetos controles normales. Todos los participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado. El protocolo clínico estuvo sujeto a las Reglas ICH de Buenas Prácticas Clínicas, a la última revisión de las declaraciones de Helsinki²¹, así como las regulaciones internas de las autoridades de salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Para descartar un déficit intelectual subyacente que interfiriera la evaluación se seleccionaron aquellos pacientes con una puntuación igual o mayor a 28 en el Miniexamen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination*, MMSE)²² y un coeficiente intelectual (CI) global igual o mayor de 90 en el test de inteligencia para adultos de Wechsler²³. No se ingresaron pacientes con criterios para episodio depresivo mayor, distimia o algunos de los trastornos psicóticos del eje 1 del DSM-IV²⁴.

Se realizó una entrevista neuropsiquiátrica semiestructurada que incluyó la Escala de depresión de Beck²⁵ y la Escala de síndromes positivo y negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS)²⁶.

Como parte de la evaluación neuropsicológica, para evaluar las funciones ejecutivas se empleó el Test de clasificación de cartas de Wisconsin²⁷ y para la toma de decisiones se utilizó una versión computarizada del Test del Casino o *Gambling Task*²⁸.

Para estudiar la capacidad de reversión con un *feedback* afectivo negativo se usó una adaptación del test de aprendizaje asociativo y reversión²⁹. Este último se realiza presentando a los sujetos en forma sucesiva una lámina con un triángulo y una con un cuadrado. El paciente debe elegir una figura que le permitirá ganar determinada cantidad de dinero, pero cada tanto con las dos figuras también va a perder determinada cantidad de dinero. Puede elegir la misma figura todas las veces que crea conveniente o ir cambiando la elección como mejor le parezca. El objetivo es que pueda darse cuenta de

cuál de las figura le hace ganar más y perder menos. Inicialmente la figura «buena» es el triángulo, donde cada 10 jugadas, 7 le hacen ganar y 3 hacen ganar y perder, pero con saldo positivo (p. ej., gana 110 y pierde 30). La figura «mala» es el cuadrado, donde cada 10 jugadas 6 hacen ganar y perder, pero con saldo negativo (p. ej., ganó 60 y perdió 75) y 4 hacen ganar, pero un valor más bajo que el triángulo. Luego de 5 ensayos seguidos, donde el sujeto elige el triángulo, se produce la reversión y la buena pasa a ser el cuadrado. Son 55 ensayos como mínimo que permiten realizar un máximo de 11 reversiones. También se cuentan cuántos ensayos necesitó para aprender cuál era la figura ligada a mayor recompensa y menor castigo. La diferencia con la versión original del test consiste en que la diferencia entre los valores asociados a las dos figuras son más sutiles (en la original la figura buena hacía ganar: p. ej., 300 y perder 20, y la figura mala hacía ganar 40 y perder 600), además de evaluar un mínimo de 55 ensayos y evaluar la capacidad de aprendizaje. La diferencia con el trabajo de Fellows y Farah¹⁶ consistió en la capacidad de poder evaluar la valencia relativa de los estímulos (ambos hacen ganar y perder dinero) y donde la consecuencia no está ligada a un solo desenlace, ya que con ambas se gana y se pierde, al igual que el de Bechara et al.³⁰. La diferencia con el Test del Casino consiste en que no tiene una exigencia de la indemnidad de la memoria de trabajo, ya que son sólo dos estímulos que permanecen frente al paciente durante todo el test y además mide la capacidad de reversión.

Método estadístico

Los resultados de los pacientes y de los sujetos controles están expresados en media (M) y desviación estándar (DE). Para comparar los datos demográficos de edad, escolaridad y el test MMSE entre los pacientes y los controles se utilizó el test de Student para variables paramétricas. Para el test de reversión y la curva de aprendizaje del Test del Casino (se compararon las diferencias entre las jugadas 1 al 20 y 81 al 100) se realizó el análisis de varianza (ANOVA). Como test de correlación se utilizó el test de Spearman debido a las características no lineales de las variables a correlacionar y los valores fueron expresados en rho (índice de correlación). Una $p = 0,05$ fue considerada significativa. Para todo el análisis estadístico se utilizó el software SPSS para Windows³¹.

RESULTADOS

Los datos demográficos de la población en estudio pueden verse en la tabla 1, donde se observa que no hay diferencias significativas en edad, escolaridad y rendimiento cognitivo global (según el MMSE).

Con respecto al estudio de las funciones ejecutivas con el Test de las cartas de Wisconsin²⁷, los pacientes con ELT completaron $4,6 \pm 2,4$ categorías y tuvieron $17,2 \pm 17$ errores perseverativos y $12,5 \pm 11,7$ errores no perseverativos.

Tabla 1	Datos demográficos		
	Pacientes ELT	Sujetos controles	p
Edad (años)	42,2 ± 3,1	41,0 ± 2,6	ns
Escolaridad (años)	14,1 ± 1,1	13,8 ± 1,0	ns
MMSE	28,7 ± 0,5	29,3 ± 0,1	ns
Edad de comienzo de las crisis	11,2 ± 7,2		
Escala de depresión	8,0 ± 1,5		
PANSS positivos	10,0 ± 1,3		
PANSS negativos	14,4 ± 2,2		
CI total	101,4 ± 6,3		

MMSE: *Mini-Mental State Examination*²²; Escala de Depresión de Beck²⁵; PANSS positive and PANSS negative syndrome Scale²⁶; CI total: coeficiente intelectual global²³. Los valores están expresados en rho (índice de correlación del test de Spearman).

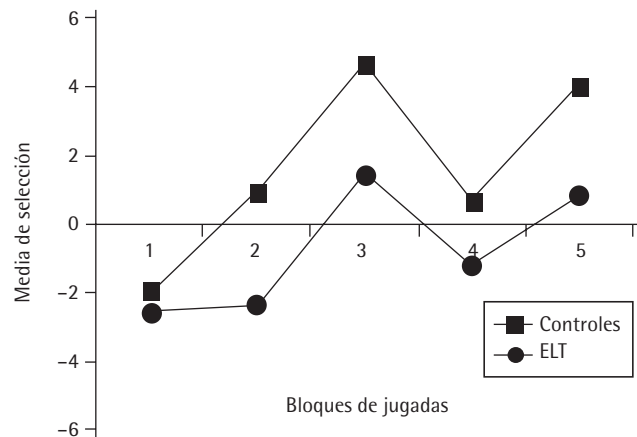


Figura 1 Curvas del Test del Casino o Gambling Task. Los resultados corresponden a las «medias de selección» de los pacientes (ELT) y de los sujetos controles a lo largo cada uno de cinco bloques de 20 jugadas cada uno. El resultado (media de selección) representa las selecciones de los mazos beneficiosos (C + D) menos las selecciones de los mazos no beneficiosos (A + B).

En el Test de aprendizaje y reversión en estudio²⁹ los pacientes mostraron diferencias significativas en el número de reversiones y en los ensayos necesarios para lograr la primera reversión (tabla 2).

En el Test del Casino o *Gambling Task*²⁸ (fig. 1) observamos las curvas logradas por los pacientes y los controles. Para evaluar los resultados de la curva de aprendizaje de la estrategia que los hagan elegir los mazos más ventajosos a medida que realizan la prueba se compararon las diferencias entre las jugadas 1 a 20 y 81 a 100 mediante un análisis de varianza (ANOVA). En los sujetos controles hubo diferencias significativas (F crítica: 4.493; F: 5.890; p < 0,02), representando un cambio de estrategia a medida que avanza la prueba entre las últimas jugadas (81 a 100) y las primeras (1 a 20). En los pacientes epilépticos no se obtuvo diferencias significativas (F crítica: 4,5; F: 1.02; p = ns), o sea, estos pacientes no presentan una curva de aprendizaje de estra-

tegia que los hagan elegir los mazos más ventajosos a medida que realizan la prueba.

Al realizar un análisis de correlación mediante el test para variables no paramétricas de Spearman (tabla 3) encon-

Tabla 2	Resultados del Test del aprendizaje asociativo y reversión ante un <i>feedback</i> negativo			
	Pacientes ELT	Sujetos controles	Anova (F crit. 4.38)	p
Número de reversiones	4,4	9,3	(F = 28,4)	p < 0,001
Ensayos para primera reversión	23,4	4,9	(F = 4,9)	p < 0,05

Los valores están expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 3	Análisis de correlaciones entre las variables en estudio en los pacientes con ELT	
	Test de aprendizaje asociativo y reversión	
	Número de reversiones	Ensayos para la primera reversión
Test del Casino		
Ensayos iniciales (1 al 20)	0,285 (ns)	0,698 (p < 0,05)
Ensayos finales (80 al 100)	0,396 (ns)	0,356 (ns)
Escala de depresión de Beck	-0,362 (ns)	0,457 (ns)
PANSS positivos	0,172 (ns)	0,245 (ns)
PANSS negativos	-0,486 (ns)	0,428 (ns)
MMSE	0,214 (ns)	0,254 (ns)
CI total	0,385 (ns)	0,133 (ns)
CI verbal	0,294 (ns)	0,367 (ns)
CI ejecutivo	0,238 (ns)	0,348 (ns)

MMSE: *Mini-Mental State Examination*²²; Escala de Depresión de Beck²⁵; PANSS positive and PANSS negative syndrome Scale²⁶; CI total: coeficiente intelectual global²³. Los valores están expresados en rho (índice de correlación del test de Spearman).

tramos una $r = 0,698$ ($p < 0,05$) entre los ensayos para completar la primera categoría en el Test de Reversión y los ensayos iniciales (1 al 20) del Test del Casino. Las otras variables no presentaron correlación con los síntomas neuropsiquiátricos de la PANSS o del Inventario de depresión de Beck.

DISCUSIÓN

Los pacientes epilépticos presentaron menor número de reversiones con respecto a los controles y tuvieron mayor dificultad en el aprendizaje asociativo y la reversión de estímulo con componente emocional. Esta falla se observó también en el Test del Casino, donde los pacientes no presentaron una curva de aprendizaje apropiada entre las últimas 20 jugadas y las primeras 20. Esto demuestra dificultades en el cambio de estrategias cuando las contingencias del medio se modifican.

También encontramos una correlación positiva entre el número de ensayos para lograr la primera reversión y las jugadas 1 a 20 del Test del Casino. La primera mitad del Test del Casino que se correlaciona con el aprendizaje asociativo en el test de reversión es sensible a la manipulación dopaminérgica, con peor rendimiento con los bloqueantes dopaminérgicos como el haloperidol y un mejor rendimiento con dextroanfetaminas en voluntarios sanos^{15,30,32}. Los pacientes con enfermedad de Parkinson y las alteraciones en la memoria de trabajo mejoran con levodopa al mejorar la vía mesocortical que involucra al estriado dorsal y la corteza prefrontal dorsolateral, pero empeoran los tests de toma de decisiones, o se evidencia una «falta de sensibilidad a la recompensa» al producir una hiperdopaminergia en la vía mesolímbica que involucra al estriado ventral³³. Debe haber un balance entre el estriado dorsal y la corteza prefrontal dorsolateral por un lado y el estriado ventral y la corteza orbitofrontal por el otro, ya que una hiperdopaminergia en la vía ventral produciría respuestas impulsivas y perseverativas, con déficit en la flexibilidad conductual, aunque mejore el rendimiento en tests como el de cartas de Wisconsin³⁴. No se encontró correlación significativa entre las PANSS negativa o positiva y el Test de Reversión (ensayos para lograr la primera reversión o número total de reversiones) ni con el rendimiento del Test del Casino en ninguno de los cinco bloques. Sin embargo, los pacientes mostraron una PANSS negativa levemente aumentada (media \pm DE: 14,4 \pm 2,2) por la presencia de los síntomas de apatía. La literatura muestra ampliamente la correlación entre la apatía y la hipodopaminergia en la vía mesolímbocortical (estriado ventral y corteza del cíngulo) que podría explicar la falta de flexibilidad o insensibilidad al *feedback* afectivo en la presente muestra.

Nuestros pacientes no estaban deprimidos y tampoco encontramos una correlación significativa entre la escala de depresión de Beck y todas las demás variables del Test del Casino o del Test de Reversión. Los trabajos de Bechara et al.³⁰ muestran que la facilitación de la transmisión serotoninérgica a través de la fluvoxamina mejoran la segunda parte

del Test del Casino, donde el rendimiento es más consciente, y esto coincide con nuestros resultados, donde los pacientes aparentemente no tendrían alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica.

En la presente muestra no encontramos correlaciones entre el CI total o ejecutivo, el número de categorías del Test de cartas de Wisconsin y el número de reversiones, los ensayos necesarios para lograr la primera reversión, o cualquiera de los cinco bloques del Test del Casino. Esto ya quedó demostrado en trabajos previos, donde las alteraciones en la vida social de pacientes con lesiones y un mal rendimiento en el Test del Casino se encuentran disociados de un buen rendimiento en el Test de las cartas de Wisconsin, con conservación del cociente intelectual^{5,35}.

Los estudios neurofuncionales (por resonancia magnética funcional o tomografía por emisión de positrones) en voluntarios sanos reportan que la asociación de un estímulo y la conducta que genera, por ejemplo, elegir entre dos estímulos que consisten en dos figuras abstractas, una ligada a la ganancia de cierta cantidad de dinero y otra a pérdida, así como la reversión entre los dos estímulos y la asociación de ganancia o pérdida (el que hacía ganar hace perder y viceversa, similar al paradigma utilizado como Test de Reversión en el presente trabajo) genera una respuesta en una red neural formada principalmente por amígdala-corteza orbitaria, cíngulo anterior y estriado ventral. La reversión o extinción del estímulo o los estudios de devaluación del estímulo³⁶ generan una respuesta diferencial en cada una de estas áreas, mostrando una gran especificidad neuroanatómica: la amígdala, el estriado ventral y la corteza orbitaria medial intervendrían en el aprendizaje asociativo, la corteza orbitaria lateral se activaría al inhibir una respuesta cuando ya no es apropiada porque cambiaron las contingencias (reversión), siendo la encargada de generar una conducta en base a las circunstancias cambiantes del medio^{29,35,37,38}. La amígdala también intervendría en la capacidad de generar una conducta cuando las circunstancias del medio cambian, ya que se demostró que se activa proporcionalmente a la capacidad de extinción de una respuesta³⁹. Los autores determinan que la amígdala interviene en un reaprendizaje de la asociación estímulo-recompensa, por lo que en verdad en vez de inhibir una conducta previa interviene en una reasociación rápida que permite una conducta distinta, al igual que lo demostrado por Fellows y Farah¹⁶ para la corteza prefrontal ventromedial. El cíngulo anterior se activa luego de la conducta generada, monitorea y actualiza la asociación entre la conducta y el resultado o la respuesta del medio³⁶.

En toda la corteza orbitaria se codificaría la representación abstracta de la recompensa, que tendría una valencia relativa, ya que un estímulo ligado a cierta magnitud de recompensa al enfrentarse a otro con menor representación de magnitud actuaría como un reforzamiento positivo, pero al enfrentarse a otro que represente una mayor magnitud de recompensa se comportaría como un estímulo devaluado

o con reforzamiento negativo^{10,36,40}. Además, estos estudios se hicieron con diversos estímulos o inductores primarios representados en el sistema de recompensas, sean éstas abstractas, como ganar o perder dinero, o estímulos asociados al consumo de drogas, o concretas como comida, sugiriendo todos ellos un mecanismo general de aprendizaje asociativo y reversión de un estímulo emocional y su recompensa.

En nuestro paradigma de reversión los pacientes con resección amigdalina presentan una falla en el aprendizaje asociativo estímulo/recompensa. Tal como se ha demostrado en neuroimágenes funcionales y voluntarios sanos, la amígdala interviene en la expectativa de ganar (una vez elegido el estímulo, esperar ganar)⁴¹. Nuestros pacientes pueden tener una falla en el Test de Reversión tanto por la alteración en el aprendizaje asociativo inicial como en el mantenimiento *on-line* de la asociación estímulo/recompensa, como por falla en la medición de la valencia relativa entre ambos estímulos, tal como se ha demostrado en los estudios funcionales en voluntarios sanos con la corteza orbitaria⁴⁰, como por falla en la evaluación de la intensidad del estímulo, tal como se ha demostrado también en voluntarios sanos y estudios de activación^{42,43} o por fallas en el «marcador somático» donde nuestros pacientes pueden tener una alteración en el Test de Reversión por una disminución de la activación amigdalina y en consecuencia de la conductancia de la piel o de toda manifestación visceral que represente al «marcador somático»⁴.

En resumen, la lesión unilateral de amígdala produce alteraciones en el aprendizaje asociativo del estímulo y su recompensa, demostrado en el presente trabajo por la mayor cantidad de ensayos que necesitaron los pacientes para lograr la primera reversión; alteraciones en la capacidad de cambiar la estrategia cuando las contingencias del medio cambian, demostrado como el menor número de reversiones logradas y la falta de aprendizaje en el Test del Casino, que puede explicarse por alteraciones en la corteza prefrontal orbitaria (por fenómenos de desconexión amigdalina) o por una directa alteración amigdalina en el rápido reaprendizaje asociativo del estímulo/recompensa cuando las contingencias del medio cambian^{28,36,39}.

Estas alteraciones neuropsicológicas en el Test del Casino o *Gambling Task* y el Test de Reversión explicarían la falta de flexibilidad conductual que a veces expresan y que no se relacionan con la presencia de trastornos psiquiátricos, ni con el déficit en el cociente intelectual o de las funciones ejecutivas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bear DM, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1977;34:454-67.
- Bechara A. The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn* 2004;55:30-40.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 1996;380:69-72.
- Damasio A. El error de Descartes. Santiago de Chile: Andrés Bello, 1996.
- Damasio A. Toward a neurobiology of emotion and feeling: operational concepts and hypotheses. *The Neuroscientist* 1995; 1:19-25.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Ann N Y Acad Sci* 2003;985:356-69.
- Bar-On R, Tranel D, Denburg NL, Bechara A. Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. *Brain* 2003;126:1790-800.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 1999;19:5473-81.
- Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath J. Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57: 1518-24.
- Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex* 2000; 10:284-94.
- Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 2004;55:11-29.
- Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000;10:206-19.
- Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:315-30.
- Goldar JC. Anatomía de la mente, 1st ed. Buenos Aires: Salerno, 1993.
- Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 2000;38:596-612.
- Fellows LK, Farah MJ. Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans: evidence from a reversal learning paradigm. *Brain* 2003;126:1830-7.
- Jones B, Mishkin M. Limbic lesions and the problem of stimulus reinforcement associations. *Exp Neurol* 1972;36:362-77.
- Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Oyanagi C, et al. Dissociable mechanisms of attentional control within the human prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2001;11:85-92.
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW. Dissociation of working memory and decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 1998;18:428-37.
- Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci* 2004;16:163-78.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *Revista Neurológica Argentina* 2001;26:75-7.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:129-98.

23. Wechsler Adult Scale Intelligence-reduced (WASI). The Psychological Corporation, 1999.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. DSM IV. Washington, 1994.
25. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arc Gen Psychiatry* 1961;4: 53-63.
26. Kay S, and Opler L. Positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
27. Grant DA, Berg EA. The Wisconsin Card Sort Test random Layout. Madison: Wells Printing Co, Inc, 1980.
28. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7-15.
29. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001;4:95-102.
30. Bechara A. Risky business: emotion, decision making and addiction. *Journal of Gambling Studies* 2003;19:23-51.
31. SPSS for windows. Release 11.0.0. Standard version. SPSS Inc, 2001.
32. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-dopa medication remediate cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003;41: 1431-41.
33. Czernecki V, Pillon V, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopa-therapy. *Neuropsychologia* 2002;40:2257-67.
34. Clark L, Cools R, Robbins TW. The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain Cogn* 2004;55:41-53.
35. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 2000;123:2189-202.
36. Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 2003;301:1104-7.
37. Elliott R, Dolan RJ, Frith CD. Dissociable function in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuro-imaging studies. *Cereb Cortex* 2000;10:308-17.
38. Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2002;22:4563-7.
39. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 2004; 43:897-905.
40. O'Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan RJ. Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci* 2003;23:7931-9.
41. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 2001;12:3683-7.
42. Elliott R, Newman L, Longe OA, Deakin JF. Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2003;23:303-7.