

LA SEROTONINA EN LA NEUROBIOLOGIA DE LA CONDUCTA AGRESIVA

Por MARISA GUADILLA* y MOISES GAVIRIA**

RESUMEN

Asistimos, en esta década, a un gran avance con nuevos datos en neuroquímica, psicofarmacología, neurofisiología y otros aspectos biológicos de la conducta humana agresiva. Sin embargo, tanto la clasificación diagnóstica como la evaluación y valoración de la agresión, continúan basándose en definiciones de los años cuarenta. Algunas veces siguiendo directrices político-legales y pragmáticas, más que por desarrollo e interés científico. Teniendo en cuenta la ausencia de una base teórica comprensible y las dificultades metodológicas que conlleva el estudio de sujetos violentos o agresivos, en este artículo de revisión vamos a exponer los hallazgos neurobiológicos que se han realizado en los últimos años, así como las definiciones y clasificaciones diagnósticas de la conducta agresiva.

SUMMARY

In the last decade we are attended a great advance, with new data in neurochemistry, psychopharmacology, neurophysiology and other biologic aspects of human violent behavior. However, the measurement, assesment and diagnostic clasification of aggression are based in the fourthy definitions. Sometimes following politic, legal and pragmatic directrices, more than a cientific interest. In spite of that, and having in mind the methodological difficulties to study; violent or aggressive subjects we pretend to explain, that aggression has a neuroanatomic and chemical basis. Existing evidence has implicated an association between specific pathological behavioral patterns and specific neurotransmitter dysfunction.

PALABRAS-CLAVE: Serotonina, agresión, conducta impulsiva, suicidio, ácido hidroxindolacético, violencia.

KEY WORDS: Serotonin, aggression, impulsive behavior, suicide, hydroxyindolacetic acid, violence.

* Médico Interno Residente de Psiquiatría 4º año. Hospital de Basurto en Bilbao, España.

** Profesor Director de la Sección de Neuropsiquiatría del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Illinois, Chicago, USA.

INTRODUCCION

Uno de los mayores problemas de la investigación en el campo de la conducta agresiva o violenta, es la definición de agresión en sí misma, aplicadas en la investigación de la neurobiología de la agresión. Sabiendo la dificultad que supone una definición de un concepto basado en algo tan subjetivo como la intencionalidad de una conducta, y que la agresión puede ser enfocada desde distintas perspectivas: legales, sociológicas, médicas y científica; vamos a intentar concretar lo que en la literatura es entendido como conducta agresiva.

La definición de agresión de MOYER en 1976, que es aplicable a animales y a humanos, excluye la conducta autolesiva y está ligada a la tipología de agresión animal que es ampliamente conocida. Este autor define agresión como "todo comportamiento manifiesto que encierra la intención de producir un estímulo dañino o de conducirse destructivamente hacia otro organismo." La conducta destructiva hacia objetos inanimados es considerada agresiva por este autor, solamente si implica frustración o estímulo aversivo; definiendo la conducta destructiva como aquella conducta que resulta en un daño parcial o completo de la integridad física o psicológica de una persona u objeto.

El concepto de violencia conlleva agresión entre humanos. El término agresión tiende a ser más usado en investigación biomédica o psicológica, mientras que el término violencia es comúnmente utilizado en el campo de la criminología, sociología, derecho y política.

MODELOS DE AGRESION ANIMAL

Muchos mecanismos neurofisiológicos y neuroquímicos que procesan la agresión en humanos son compartidos por otros mamíferos. La agresión no es un fenómeno unitario y podemos clasificar la agresión animal en varios tipos. Determinados estímulos provocan tipos específicos de agresión. Esos estímulos y las respuestas agresivas que ocasionan pueden ser estudiados observando a los animales en su hábitat natural o en el laboratorio. De modo que la agresión animal puede ser clasificada en dos grandes grupos:

1. *Agresión depredadora*: Su finalidad es causar daño (mortal) y a veces devorara a la presa como alimento. Es la agresión entre especies y no presenta diferencias genéricas
2. *Otros tipos de agresión* que incluyen: la inducida por miedo, la competitiva por el sexo opuesto entre machos de una misma especie, la agresión maternal, y la defensa territorial, entre otras. La agresión entre machos no requiere la muerte del contrincante. La agresión inducida por miedo sería una respuesta defensiva. La agresión maternal ocurre típicamente durante el periodo de lactancia y algunas especies ya lo presentan los últimos días de la gestación.

EICHELMAN (1992), divide la conducta agresiva en agresión afectiva, (cuando es dirigida hacia miembros de la misma especie) y agresión depredadora (la dirigida hacia otras especies). La agresión afectiva puede

ser dividida en conducta ofensiva o conducta defensiva.

Autores como OLIVIER & MOS (1992), han realizado ensayos preclínicos utilizando modelos de conducta agresiva en roedores. En concreto, estudiando dos tipos de comportamiento agresivo: 1) el inducido por la defensa del territorio ante intrusos, y 2) la agresión maternal, estos autores aplicaron distintas sustancias serotoninérgicas y valoraron cómo estas afectaban a ambas conductas animales. Los resultados obtenidos pueden resumirse en tres puntos:

1. Aunque ambos modelos de agresión animal presentan diferente base hormonal, fisiológica y conductual, comparten las propiedades ofensivas desencadenadas por los agentes serotoninérgicos, con lo que se puede concluir que tienen el mismo sustrato neurológico. El efecto de los agonistas serotoninérgicos es una inhibición de la respuesta agresiva tanto en la hembra como en el macho, confirmando el papel antiagresivo de la serotonina.
2. Esta acción inhibitoria de la conducta agresiva es llevada a cabo por sustancias que bloquean los receptores 5-HT_{1A}, como la buspirona o la 8-OH-DPAT. Pero al mismo tiempo producen una disminución importante en otras áreas como el interés social o la conducta de exploración del medio.
3. La eltoprazina y otros agonistas mixtos (5-HT_{1A/B}) poseen un perfil específico antiagresivo, sin afectar a otras áreas de la conducta, tanto en la agresión maternal como en la

inducida por la defensa del territorio. Sin embargo, la agresión maternal es más sensible al tratamiento con el inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina - fluvoxamina- que el otro modelo de agresión animal, donde se necesita la dosis más alta (el anterior es dosis dependiente) y el efecto antiagresivo deja de ser específico.

En la misma línea de investigación, MICZE *et al.* analizan la modulación de la conducta agresiva por diferentes sustancias con afinidad por distintos neurotransmisores (serotonina, dopamina, GABA, péptidos opioides) llegando a conclusiones similares. Esto es, confirmar el papel selectivo antiagresivo de los agonistas mixtos de los receptores 5-HT_{1A} y 1B (eltoprazina).

En resumen, en los últimos treinta años, estos experimentos etológicos nos han proporcionado una gran cantidad de información acerca de los mecanismos neuroanatómicos, bioquímicos y fisiológicos que subyacen en la agresión animal. Recientes descubrimientos en estudios realizados en primates, han revelado la existencia de complejas interacciones entre factores biológicos y sociales en el desarrollo de la conducta agresiva, que no aparecen en especies inferiores. Por ejemplo, sabemos que las estructuras cerebrales que modulan la agresión en roedores incluyen: el septum lateral, el núcleo del rafe, bulbo olfatorio, amígdala y ciertas regiones del hipotálamo. En la evolución del cerebro del primate al cerebro humano, además de cambios en el tamaño del lóbulo frontal (la región

mano, además de cambios en el tamaño del lóbulo frontal (la región prefrontal se ha visto incrementada hasta cinco veces), el sistema límbico ha sufrido modificaciones (pero en sentido inverso). Es decir, la evolución se ha encargado de favorecer el desarrollo de aquellos componentes del sistema límbico relacionados con la recepción de experiencias agradables y placenteras (regiones septal y lateral de la amígdala), mientras que apenas si se ha modificado el tamaño de la región medial de la amígdala, responsable de la expresión de rabia y conductas agresivas. Y parece que es la serotonina el neurotransmisor más claramente implicado en la inhibición y control de la agresión. La potenciación del sistema gabaérgico supone también una inhibición de la agresión, mientras que la dopamina y la noradrenalina generalmente au-

mentan la agresión. La modulación de la agresión en condiciones normales vendría dada por un equilibrio entre serotonina y catecolaminas

MODELO GENERAL DE LA CONDUCTA AGRESION

Trabajos experimentales y estudios clínicos en humanos han demostrado que las estructuras anatómicas relacionadas con la capacidad de agredir y los mecanismos de control, de tipo inhibitorio o excitatorio, están situados en el cerebro, de forma bilateral, e involucran a la corteza orbitofrontal, el área septal, el hipocampo, la amígdala, la cabeza del núcleo caudado, el tálamo, los núcleos hipotalámicos ventromedial y posterior, el tegmento cerebral medio, la protuberancia y el cerebelo (los lóbulos anteriores y el núcleo fastigial) (Tabla 1).

TABLA 1

AREAS IMPLICADAS EN LA AGRESION

ESTRUCTURA	ACTIVIDAD
CEREBELO (lóbulos y fastigium)	Inhibe conducta agresiva
CORTEX ORBITOFRONTAL	Papel modulador. Aspectos éticos y racionales.
N. VENTRAL ANTERIOR TALAMO (TVA)	Sistema de recompensa
SISTEMA LIMBICO	Activa o suprime la actividad hipotalámica
AMIGDALA	Recibe impulsos aferentes del neocortex
CORTEZA TEMPORAL	Asociada a la agresión en estados ictales y perictales
HIPOTALAMO	Coordinación de la agresión mediante respuesta endocrina por vía excitatoria simpática. Monitorización del medio interno.

FIGURA 1

MODELO GENERAL DE CONDUCTA AGRESIVA

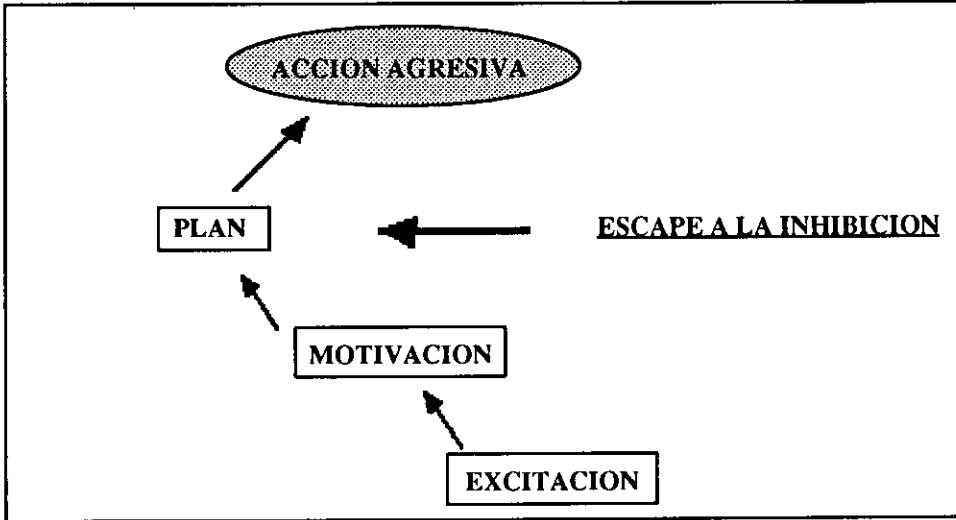
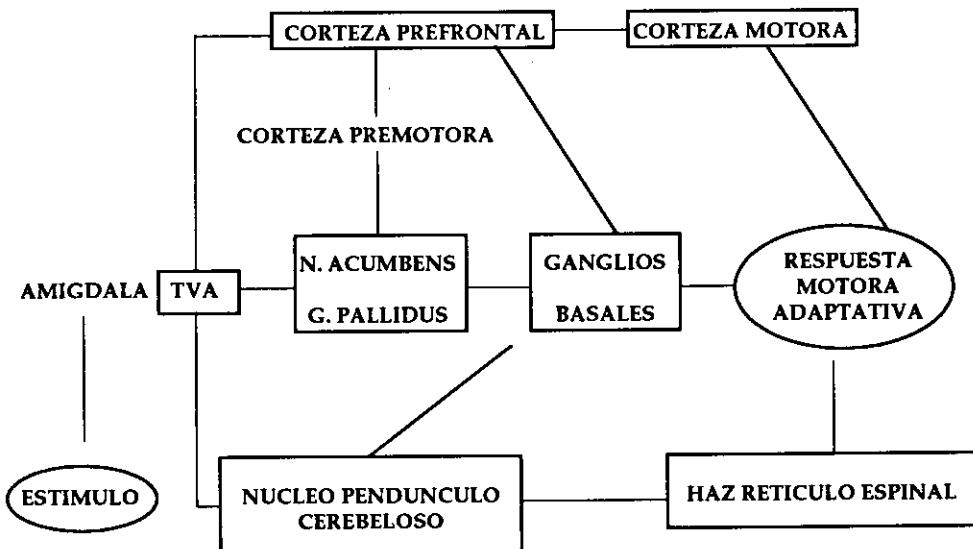


FIGURA 2

CIRCUITO MOTIVACIONAL



El modelo general de la conducta agresiva comprende las siguientes fases: excitación, motivación, planificación, inhibición y acción (figura 1).

Un acto impulsivo precisa de activación (tronco cerebral, hipotálamo), un motivo y un plan (córtex frontal); para llevarlo a cabo (córtex motor, ganglios basales), el plan debe eludir la inhibición (córtex orbitofrontal). La formulación del plan y los mecanismos activadores dependen de la percepción de la situación (áreas asociativas) y del análisis del contexto (dorsolateral frontal). El motivo depende de la percepción de la situación y está relacionado con el estado de ánimo (sistema límbico) y ambos pueden determinar una alteración del nivel de activación del individuo (figura 2).

1. La *excitación* de la conducta agresiva es mediada por el hipotálamo, según la dicotomía luchar o huir. El hipotálamo coordina las conductas instintivas de autoconstrucción, defensa, agresión y sexualidad, mediante un doble mecanismo: humoral y nervioso. La vía humoral está representada por la producción de las hormonas médulo-adrenales que estimulan a la hipófisis para producir nuevas hormonas, entre ellas la ACTH, que actúa sobre la médula suprarrenal y es responsable de la respuesta hormonal de la agresión y el estrés, que es mediada por el cortisol. La vía nerviosa permite la recepción de información sensorial, la presencia de ritmos circadianos y la posibilidad de recibir información aferente del sistema reticular

activador (SRA) y especialmente del locus ceruleus, situado en el cuarto ventrículo, estructura que ha mostrado estar relacionada con la agresión y la irritabilidad en los modelos animales.

Esta forma de respuesta refleja, corresponde al concepto de impulsividad, propia de las conductas instintivas, que carecen de un control inhibitorio tónico (en animales) o control consciente (en humanos).

2. La expresión de la *motivación* o tendencia a la satisfacción de la pulsión excitatoria, implica la participación de la emoción, modulada por el sistema límbico. Este sistema coordina el control de la ingesta y de la sexualidad por el núcleo piriforme; modula las secreciones endocrinas (hormonas sexuales y ACTH); inhibe las conductas agresivas a través de la amígdala; regula las conductas de dominio territorial y jerarquía social por acción de los núcleos dorsomediales del tálamo; además, coordina otras funciones como el aprendizaje, las relaciones espaciales y el esquema corporal.

La acción evitatoria del hipotálamo se expresa mediante un doble mecanismo: 1. Una evitación pasiva: mediada por el área septal; y 2. Una evitación activa: que involucra al cíngulo.

Los mecanismos límbicos activadores o inhibitorios, responden a una activación de tipo fásico. Estudios realizados con chimpancés sugieren que la amígdala del hipocampo coordina los aspectos asociativos de las emociones y de los reflejos condicio-

nados, mediante sus diferentes conexiones anatómicas: por ejemplo, con el tálamo ventral anterior (TVA) que se comunica con la formación reticular, la sustancia nigra, el cuerpo estriado, el *globus pallidus* y la corteza motora. El TVA es una estructura de asociación y de proyección no específica que actuaría como el sustrato anatómico y psicológico de la percepción, entendida como un proceso de asociación sensitiva (figura 3).

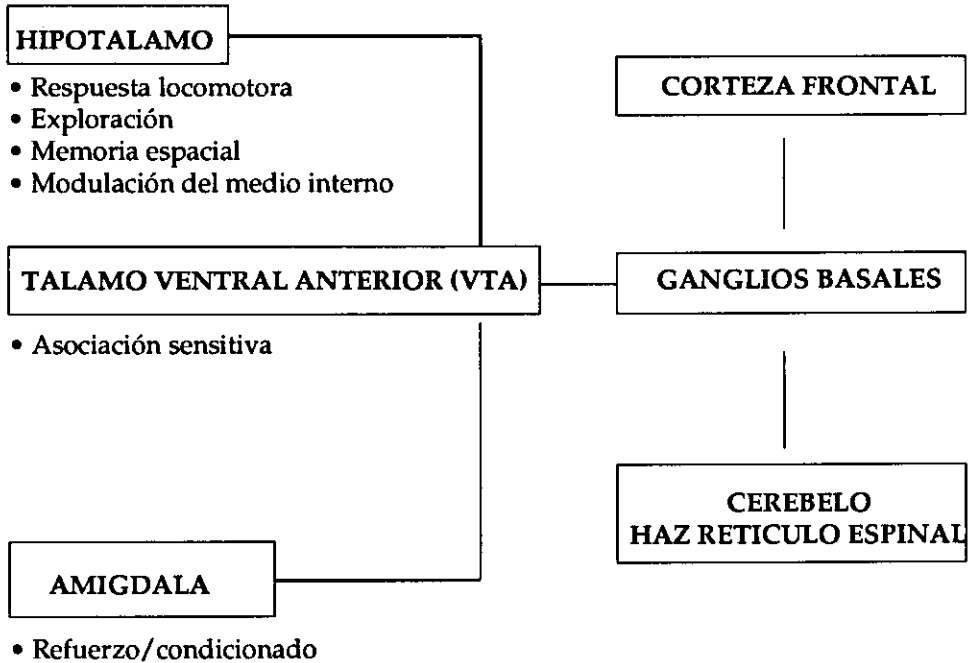
El núcleo accumbens y el *globus pallidus* serían los responsables de la discriminación entre estímulos positivos y negativos, y de iniciar, en cada

caso, los comportamientos de búsqueda o evitación frente a los mismos. Recientemente, se ha localizado el receptor 5-HT_{1B} además de en los ganglios basales (control del apetito y de la ejecución de movimientos motores), en las células corticales tipo 1 del hipocampo. Este hecho sugiere que la serotonina puede estar involucrada en la memoria sensitiva y en los procesos de gratificación y evitación de los estímulos dolorosos (BOSCHERT, 1994).

El núcleo peduncular cerebeloso integra la acción motora, recibe aferencias de los ganglios basales y del sistema nervioso autónomo, permi-

FIGURA 3

SISTEMA DE INTEGRACION LIMBICO-MOTORA



tiendo que el individuo se percate de las consecuencias de sus acciones, conformando la llamada "memoria sensorial".

3. La *planificación*, coordinada por el hemisferio izquierdo, es exclusiva del ser humano y requiere la presencia de la "actividad representacional" modulada por la región basomedial del lóbulo prefrontal y la región telencefálica del sistema límbico. Permite prever las consecuencias de una acción agresiva, a nivel individual -conducta autoprotectora- y a nivel social -evitación del castigo-.
4. La *inhibición* de la pulsión agresiva se realiza por las estructuras de control superior, como el hipotálamo y la corteza frontal, mediante los mecanismos de aprendizaje, de memoria sensorial y de gratificación a corto y largo plazo. En estos mecanismos de refuerzo parecen jugar una importante función la noradrenalina, la serotonina y sobre todo el sistema dopaminérgico mesolímbico, originado en el área 10 del tegmento ventral que termina en el núcleo accumbens.
5. La *acción* es el resultado de la interacción de las fases anteriores y permite la expresión de la agresividad en forma: impulsiva, directa (verbal o física) y simbólica (sublimación).

Alteraciones del circuito de la motivación

Desde el punto de vista *psicopatológico* podemos distinguir tres tipos de alteraciones:

1. *Falla del sistema inhibitorio*: dando

lugar a la expresión directa e impulsiva de la conducta agresiva (como ocurre en el trastorno antisocial y *borderline* de personalidad) o a las conductas de autoagresión (en la tricotilomanía y personalidad *borderline*).

2. *Alteración funcional por disregulación de neurotransmisores (dopamina y serotonina)*: como en el caso del juego patológico, la cleptomanía o alcoholismo en los que se ha encontrado hipofuncionamiento del sistema serotoninérgico.

Lesión específica en el sistema de integración límbico-motora (Figura 3).

- a) A nivel límbico: Por abuso de drogas, enfermedad bipolar y síndrome premenstrual.
- b) A nivel de ganglios basales: Por compromiso de los ganglios basales, como sucede en las demencias subcorticales y en la infección VIH/SIDA.
- c) A nivel de corteza prefrontal: Como ocurre en tumores, esquizofrenia, demencias corticales y el trastorno de déficit de atención en niños y adultos.

Desde el punto de vista *anatomoclínico* los cuadros neurológicos implicados en las alteraciones del circuito motivacional son:

Síndrome frontoorbital: Da lugar al denominado "síndrome pseudopsicopático" en el que la agnosia social no permite comprender el significado del estímulo y aparece desinhibición, impulsividad, hiperactividad y labilidad emocional.

Síndrome dorsolateral prefrontal: caracterizado por dificultades en la iniciación de la conducta, dificultad

para cambiar las respuestas, imposibilidad para detener la conducta iniciada, lenguaje concreto, perseverancia motora y pobre capacidad de *insight*.

Síndrome estriado: cursa con clínica mixta de los dos anteriores síndromes (fronto-orbital y dorsolateral).

Síndrome cingulado anterior: Caracterizado por apatía e indiferencia extremas.

Síndrome del globus pallidus: con bradipsiquia, temblor, rigidez, apatía, ataxia e impulsividad.

Síndrome talámico: con coreoatetosis, ataxia, pérdida del tono muscular, alteraciones en las vías del dolor y liberación de las pulsiones agresivas. Este síndrome está relacionado con el abuso de cocaína.

FACTORES ETIOLOGICOS DE LA CONDUCTA AGRESIVA

a. Aspectos epidemiológicos

1. Edad

En cuanto a la edad y su relación con la agresión, hay que destacar dos picos de incidencia: la adolescencia tardía o jóvenes adultos y a partir de la quinta década de la vida. En este último caso hablaríamos de violencia patológica, ya que se trataría de individuos que tras un daño cerebral (vascular, sobre todo), debutan con alteraciones agresivas del comportamiento.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que las áreas asociativas de la corteza frontal, temporal y parietal, no terminan el proceso de mielinización hasta la tercera o cuarta década, con lo que se explicaría que algunos individuos puedan no alcanzar la capacidad

de autocontrol, juicio, predicción de consecuencias y conciencia social, hasta bien entrada la madurez.

2. Sexo

Existen diferencias genéricas entre el cerebro del hombre y el de la mujer tanto en términos de velocidad del desarrollo, como histológicos, habilidades cognitivas, emoción y conducta. Estas diferencias, parecen ser el resultado de la diferenciación prenatal del área preóptica del hipotálamo por acción de los andrógenos. De manera que los hombres serían más propensos a presentar violencia física, conducta depredadora agresiva (agresión premeditada y calculada) y a los episodios de descontrol.

b. Contribuciones genéticas

La disminución de la función del sistema serotoninérgico central se ha asociado con un incremento de la tendencia a responder agresivamente a estímulos adversos más que con la respuesta agresiva en sí. Esa tendencia a responder agresivamente a estímulos adversos (irritabilidad) se ha visto tanto en estudios utilizando modelo animal como en estudios clínicos. Es lógico pensar que este rasgo de personalidad y su correlato biológico se hallen bajo un cierto grado de influencia genética o familiar.

El estudio con una mayor muestra de sujetos estudiados es el del registro de gemelos en Dinamarca, con casi 10,000 pares de gemelos, donde se encontró que la correlación entre criminalidad y gemelos monocigotos, era mayor que en los gemelos dicigotos (CHRISTIANSEN, 1970).

En estudios de adopción (CROWE, 1974), se ha encontrado que los hijos de criminales adoptados por otros padres, presentan más conductas delictivas y de personalidad antisocial, pero no mayor frecuencia de alcoholismo. Esto sugiere que el alcoholismo es genéticamente independiente de la conducta antisocial.

Los datos obtenidos en los estudios de LINNOILA *et al.* (1989) y VIRKKUNEN *et al.* (1989) relacionando la concentración en LCR del 5-HIAA (metabolito de la serotonina) con sujetos violentos y pirómanos impulsivos sugieren que los individuos con concentraciones bajas del metabolito 5-HIAA en LCR tienen un riesgo mayor de conducta suicida y una historia familiar de alcoholismo tipo II (asociado a rasgos de personalidad de irritabilidad e impulsividad).

Además, COCCARO *et al.* (1991a) estudiando pacientes con trastorno de personalidad que presentaban una disminución en la respuesta de prolactina a la inducción con fenfluramina (valores inferiores al 50% del valor medio de controles sanos) vieron una correlación de esta disminución de respuesta endocrina con el mayor riesgo a tener rasgos de personalidad impulsiva en los parientes de primer grado y en los que esta prueba neuroendocrina no estaba alterada. Este mismo autor (1991b), en un estudio con gemelos encontró una correlación inversa entre índices de función serotoninérgica central y comentarios del paciente describiendo rasgos de personalidad irritable e impulsiva.

LINNOILA, según sus estudios con primates y prisioneros que poseen el genotipo 47 XXY, ha postulado que el

déficit serotoninérgico subyacente en la conducta impulsiva, puede ser modulado por el cromosoma Y. Esta hipótesis se ve reforzada por la presencia de alteraciones de conducta y neurológicas que presentan los individuos con fragilidad del cromosoma Y.

Estudios genéticos han demostrado alteraciones en los genes que controlan la síntesis y el metabolismo de la serotonina. Como en los genes correspondientes a la triptófano hidroxilasa (TPH) -la L-amino decarboxilasa-, y varios receptores serotoninérgicos, (5HT_{1B}) así como los genes responsables del transporte de la serotonina y del metabolismo de la monoaminoxidasa A y B. El gen de la TPH muestra polimorfismo localizado en el brazo corto del cromosoma 11, y de los dos alelos que posee. Parece ser que el alelo L es el que con más frecuencia se asocia a conducta violenta y bajas concentraciones de 5-HIAA en LCR (NIELSEN, 1994).

c. Contribuciones biológicas

Investigaciones biológicas y biogenéticas sobre la conducta violenta humana han puesto de manifiesto consistentes evidencias que sugieren que la tendencia del ser humano a comportarse agresivamente, está influida en parte por factores biológicos, pero en igual o mayor importancia factores no biológicos, como las condiciones ambientales, sociales y la biografía individual, que tiene una función significativa en la agresión humana.

Ya en los años setenta, estudios experimentales con animales sugirieron que existiría una relación inversa entre la actividad de la serotonina y la

conducta agresiva que estos presentaban. Uno de los primeros autores que investigó la conducta agresiva en humanos asociándola a alteraciones neuroquímicas fue ASBERG en 1976. Este autor y su grupo en el *Karolinska Institute*, estudiaron sujetos deprimidos con intentos suicidas y encontraron que los niveles del principal metabolito de la serotonina, el ácido 5-HIAA estaban disminuidos y además que los niveles más bajos correspondían a los individuos con intento de suicidio llevado a cabo por medios más violentos (o incluso suicidio consumado). Numerosos estudios han replicado esta observación de ASBERG, confirmando la correlación existente entre la concentración del neurotransmisor, serotonina, en corteza frontal y los niveles de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo.

BROWN *et al.*, en 1982, publicaron el primer artículo proponiendo que bajos niveles de 5-HIAA estarían inversamente relacionados con una historia de episodios agresivos en hombres con trastorno de personalidad. De modo que el *turnover* de la serotonina estaría en relación no sólo con la agresión hacia uno mismo, como en el caso del intento de suicidio, sino también dirigida a otros individuos.

En 1983, LINNOILA confirma los datos de ASBERG & BROWN pero además especifica que bajos niveles de 5-HIAA son característicos de la conducta impulsiva más que de la conducta depredadora agresiva violenta. Entendiendo por agresión depredadora a aquella agresión en la que el individuo selecciona con premeditación a sus víctimas de la misma manera que los animales su presa. La agresión

impulsiva, por el contrario, no es premeditada y sí es desencadenada por la presencia de un estímulo frustrante o irritante. También a inicios de los ochenta STANLEY & MANN describen la existencia de menos receptores presinápticos serotoninérgicos y más receptores postsinápticos tipo 2 (5-HT₂) en la corteza frontal de individuos que cometieron o intentaron el suicidio de forma violenta.

COCCARO (1990), en sus estudios con pacientes con trastorno de personalidad encontró una relación inversa entre agresión y sitios de unión de serotonina a las plaquetas, mientras que esta relación es positiva con los receptores 5-HT₂ de la serotonina.

VIRKKUNEN (1989), ha encontrado insulino resistencia y concentraciones bajas de glicemia en la prueba de tolerancia a la glucosa, en delincuentes impulsivos y violentos, y en pacientes con depresión severa asociada con conducta suicida. Sugiriendo que bajos niveles de 5-HIAA en LCR y la tendencia a la hipoglicemia son factores predictivos de reincidencia de conductas violentas en estos individuos cuando se encuentran bajo la influencia del alcohol.

GOLDEN (1991), ha encontrado que el receptor ³H-Imipramina, está en mayores concentraciones en los pacientes suicidas a nivel de las capas de células piramidales del asta de Amón, del hipocampo y del giro dentado y disminuida su concentración en el *claustrum*, y en la circunvolución postcentral. Además, en individuos normales se ha encontrado una mayor actividad de los receptores serotoninérgicos en el hemisferio derecho, pero en los pacientes suicidas se pre-

senta una distribución inversa.

COCCARO *et al.* (1991), estudiando un grupo de pacientes con historia de depresión mayor, encontraron que la respuesta de prolactina a la fenfluramina (facilitador de la liberación de serotonina al espacio sináptico), estaba más disminuida en aquellos pacientes deprimidos que relataban episodios de intentos suicidas, respecto a los que no contaban en su pasado con conductas autolesivas.

LINNOILA (1992), propone un modelo teórico para explicar la coexistencia de la agresividad, el alcoholismo y la disforia. El SNC controla los ritmos circadianos, que son modulados por los núcleos supraquiasmáticos, que actuarían como un marcapaso, endógeno, al recibir las aferencias serotoninérgicas procedentes de los núcleos del rafe dorsal y medial. Alteraciones crónicas a nivel de las concentraciones de glucosa, producen una disfunción de estos núcleos y la aparición de disforia, distimia e impulsividad, que disminuyen con el consumo de alcohol, al cual se puede llegar por curiosidad o casualidad. Sin embargo, el consumo crónico de alcohol, exacerba el déficit serotoninérgico e incrementa la proclividad hacia las conductas agresivas y violentas (figura 4).

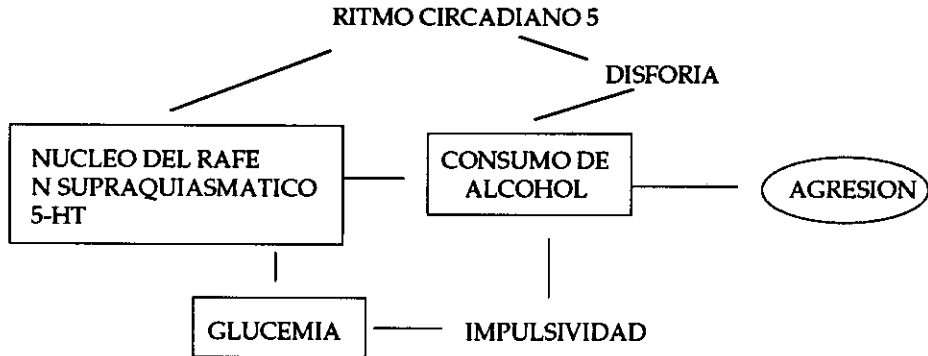
VIRKKUNEN & LINNOILA (1993), siguiendo su línea de investigación con pacientes alcohólicos violentos, encontraron que bajos niveles de 5-HIAA en alcohólicos de comienzo precoz y conducta violenta se asociaban a irritabilidad, impulsividad y alteraciones del ritmo circadiano. Así como que niveles elevados de testosterona libre en LCR se asociaban

más a agresividad que a impulsividad, mientras que los niveles de ACTH en LCR lo hacían con la adaptación social.

Estos mismos autores en 1994, publicaron un estudio con 47 alcohólicos agresivos impulsivos, 15 alcohólicos agresivos no impulsivos y un grupo de 21 voluntarios sanos, en los que investigaron como influían determinadas variables bioquímicas en la impulsividad y agresividad y las consecuencias fisiológicas de la disminución del metabolismo de la serotonina central. Concluyendo que los alcohólicos agresivos impulsivos con trastorno antisocial de personalidad tenían los niveles más bajos de 5-HIAA y corticotropina y más elevada concentración media de testosterona libre en LCR de los tres grupos; y, comparados con los voluntarios sanos, mostraban un incremento en el nivel de actividad física durante el día. Los voluntarios sanos, tenían niveles de 5-HIAA en LCR intermedios entre el grupo de alcohólicos agresivos impulsivos y no impulsivos. Este último grupo presentaba los niveles más altos de este metabolito. En resumen, la mayoría de los sujetos impulsivos que tienden a comportarse agresivamente bajo los efectos del alcohol, presentan disminución del metabolismo cerebral de serotonina. Además, los que tienen menores niveles de 5-HIAA en LCR son los que presentan mayores alteraciones del ritmo circadiano y tendencia a la hipoglicemia tras la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Son los hijos de padres alcohólicos, procesados por crímenes violentos, los que presentan los más bajos niveles de 5-HIAA en LCR.

FIGURA 4

ALCOHOL, SEROTONINA Y GLUCEMIA: UN MODELO DE CONDUCTA AGRESIVA (LINNOILA Y VIRKKUNEN, 1992)



ASPECTOS CLINICOS Y DIAGNOSTICOS

En los últimos 35 años, el papel que juega la serotonina en la regulación de la conducta agresiva, se ha estudiado utilizando modelos animales. La aplicación (sobre todo en roedores) de técnicas inductoras de agresión por aislamiento, descargas eléctricas o provocando situaciones de agresión materna o defensa del territorio ha demostrado la relación inversa entre actividad serotoninérgica central y conducta agresiva. Así como los efectos antiagresivos de ciertas sustancias serotoninérgicas. Como hemos expuesto anteriormente, estos datos obtenidos en investigación animal pueden ser extrapolados al hombre, si bien hay que tener en cuenta la complejidad inherente a la definición y cuantificación de lo que es entendido como comportamiento agresivo y los problemas metodológicos que conllevan los estudios clínicos con esta población específica de individuos.

van los estudios clínicos con esta población específica de individuos.

Valoración y evaluación de la agresión

En el DSM IV, el trastorno más exhaustivamente estudiado con respecto a la agresión es el trastorno explosivo intermitente. Otros trastornos relacionados con la agresión o violencia que aparecen clasificados en el DSM IV, se presentan en la tabla 2.

Otro de los problemas en el diagnóstico de la agresión es cómo cuantificar la agresividad que presenta un individuo y cómo valorar y predecir lo violento que puede llegar a ser. Tradicionalmente se han utilizado las pruebas proyectivas como el test de Roscharch o T.A.T., o el test de Buss Durkee, que con respuestas de verdadero/falso, pretende averiguar la existencia de ideación agresiva y la intensidad del enfado, que presentan los sujetos. Pero, estas escalas presen-

TABLA 2

TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA CONDUCTA AGRESIVA O VIOLENTA QUE APARARECEN EN EL DSM IV.

Trastornos relacionados con el alcohol	Trastorno opositorista
Intoxicación por anfetaminas	Trastorno explosivo intermitente
Intoxicación por fenciclidina	Retraso mental
Intoxicación por inhalantes	Trastorno de conducta
Trastorno antisocial de la personalidad	Trastorno por estrés postraumático
Trastorno límite de la personalidad	Esquizofrenia tipo paranoide
Demencia	Sadismo sexual
Delirio	T. orgánico de personalidad tipo agresivo

tan marcadas limitaciones en la valoración de la peligrosidad, ya que, ésta depende de parámetros subjetivos tales como: el cumplimiento del tratamiento farmacológico, la alianza con el terapeuta y la biografía personal del individuo, así como del lugar donde se realice la valoración (no es lo mismo un hospital que la prisión).

YUDOFKY en 1986, diseñó una escala para la valoración de la agresividad en pacientes hospitalizados (*overt assesment scale*, OAS) que presenta cuatro apartados en los que se valora: la agresión verbal, la agresión física contra objetos, la agresión física hacia uno mismo, y la agresión física hacia los demás.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Abordaje biológico-neuroendocrino

En cuanto al abordaje metodológico se pretende unificar criterios utilizando para la determinación y cuantificación de la actividad serotoninérgica, tres tipos de estudios:

a. Estudios que miden concentración de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo:

Los datos obtenidos en la mayoría de los estudios confirman la hipótesis que un déficit serotoninérgico se asocia a conducta agresiva o violenta.

b. Estudios que miden concentración serotoninérgica periférica: Algunos autores han encontrado una relación inversa entre serotonina en sangre e hiperactividad y agresión en pacientes con retraso mental (GREENBERG & COLEMAN). Otros autores han encontrado que la proporción en sangre de triptofano/aminoácidos neutros está significativamente más disminuida en alcohólicos agresivos que en alcohólicos sin historia de violencia (BRANCHEY *et al.*).

Las plaquetas se han utilizado como modelo de actividad serotoninérgica central en varios estudios de agresividad. Ello es debido a que poseen sistemas bioquímicos y enzimáticos similares a las neuronas serotoninérgicas, entre ellos, el mecanismo selectivo de recaptación de serotonina, la actividad monoaminoxidasa y el almacenamiento de aminas en gránulos subcelulares. Las dos técnicas empleadas: la velocidad

de recaptación de serotonina en las plaquetas y la cuantificación del número y afinidad de lugares de fijación para ^3H -imipramina (B_{max}) han demostrado estar inversamente relacionados con conductas agresivas (GOLDEN, 1991). También han sido descritas elevaciones de receptores 5-HT₂ en las plaquetas de pacientes deprimidos con conducta suicida (PANDEY *et al.*, 1991).

c. Estudios neuroendocrinos (con receptores serotoninérgicos): Este método, se basa en administrar una dosis única de un agente o sustancia (que conocemos que estimula en SNC un sistema de neurotransmisión específico) y medir la respuesta hormonal hipofisaria en sangre como índice de activación sináptica por dicho agente. Hasta la fecha se han realizado varios estudios examinando la función de receptores 5-HT presinápticos y postsinápticos, en individuos con historia personal de suicidio o conducta agresiva.

Técnicas de imagen funcional cerebral

Es importante analizar el cerebro de individuos que presentan actos violentos con técnicas de neuroimagen funcional, para determinar si existe una disfunción cerebral implicada en la agresión; ya que técnicas estructurales como la tomografía computarizada o el EEG no lo permiten. Por lo menos, han sido descritos tres síndromes asociando deterioro neurológico con trastornos violentos del comportamiento (VOLKOW, 1987):

1. Síndrome prefrontal.
2. Alteraciones en el sistema límbico incluyendo córtex temporal medial.

Este grupo es el que presenta mayor incidencia de alteraciones EEG.

3. Disfunción en las áreas asociativas del cerebro que conducen a alteraciones en la percepción que provocarían conductas impulsivas cuando un estímulo es percibido como amenazante.

Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) realizados en humanos con rasgos agresivos de personalidad, han encontrado una relación significativa entre el metabolismo de la glucosa en la corteza orbitofrontal y la conducta agresiva, en el sentido que parece haber una hipoperfusión relativa en dicha área cerebral.

HOLLANDER (1993), describe que los trastornos impulsivos obedecen a una menor actividad frontal, con menores tasas de metabolismo de glucosa a ese nivel, mientras que por el contrario, los trastornos compulsivos parecen ser debidos a un aumento de la actividad del lóbulo frontal.

DOUDEET *et al.*, en 1995, publicaron un estudio en el que midieron los niveles del 5-HIAA en LCR, relacionándolo con el metabolismo regional cerebral de la glucosa (utilizando PET) y el comportamiento agresivo en monos Rhesus, encontrando que, los animales con mayor grado de agresividad, tenían mayor metabolismo regional cerebral a nivel global y en la región frontoorbital (anestesiados con isoflurano) y niveles más bajos de 5-HIAA en corteza frontal.

Hasta 1994, sólo se aparecen publicados en la literatura seis trabajos en los que se estudia la violencia humana midiendo el metabolismo de glucosa o el flujo sanguíneo cere-

bral regional. Utilizando PET en cuatro de ellos: 1. VOLKOW & TANCREDI (1987) encontraron hipoperfusión a nivel de la corteza frontal y temporal izquierda en cuatro pacientes con historia de arrestos policiales por violencia, 2. GARNETT & HENDRICKS en 1988 y GRABER en 1982, encontraron disminución del metabolismo de la glucosa y del flujo sanguíneo cerebral regional en individuos acusados de abuso sexual, 3. GOYER *et al.* en 1991, estudiaron una muestra de pacientes con trastorno de personalidad encontrando altas puntuaciones en la escala de agresión correlacionadas significativamente con los niveles más bajos de metabolismo de la glucosa, sobre todo en la región frontal anterior 4. RAINE *et al.* en 1994, compararon 22 individuos convictos por asesinato, con 22 controles de la misma edad y sexo. Midieron la utilización regional cerebral de glucosa, usando PET, durante la realización de un test neuropsicológico (el CPT: *continuous performance task*), que activa específicamente la región prefrontal. Encontraron disminución del metabolismo de glucosa en el córtex prefrontal y región orbitofrontal en los individuos convictos por asesinato (Tabla 3).

DISCUSION

La conducta violenta es uno de los principales problemas con los que nuestra sociedad se enfrenta en la actualidad. Defender una hipótesis biologicista en la etiología de la violencia no deja de ser una cuestión compleja y controvertida por las complicaciones legales, éticas y morales que esta postura conlleva. Por otro

lado, cada vez son más numerosos los estudios biogénéticos y neuroquímicos que implican una alteración neurobiológica subyacente en los trastornos de la conducta humana y en concreto en la tendencia a la agresividad. Sin embargo, los factores ambientales, historia vital personal y condiciones sociales no dejan de tener un papel importante en la expresión de esa conducta violenta. Siendo evidente que tanto la violencia individual como colectiva resurgen en épocas de declinación de las imposiciones culturales y periodos de cambio político, económico y social.

Los datos obtenidos en los numerosos estudios realizados son suficientemente significativos como para confirmar la hipótesis de que la alteración del sistema serotoninérgico central está relacionada con la modulación de la agresividad y la conducta impulsiva.

Los hallazgos neuroquímicos encontrados en estudios experimentales con modelos animales refiriendo disminución de la respuesta neuroendocrina a la administración de ciertas sustancias con interacción en el sistema serotoninérgico; los niveles disminuidos de 5-HIAA en LCR y la cantidad de receptores 5-HT postsinápticos expresados en las distintas estructuras cerebrales, se ven corroborados en humanos donde diversos autores demuestran la asociación entre el déficit serotoninérgico central y la conducta agresiva hacia otros o hacia uno mismo en sujetos con historia de trastorno antisocial de la personalidad, pirómanos, suicidas, alcohólicos y homicidas. En resumen, se puede proponer que los niveles ba-

TABLA 3

ESTUDIO	TECNICA	MUESTRA	RESULTADOS
VOLKOW & TANCREDI (1987)	PET	4 pacientes ingresados en unidad de psiquiatría con al menos tres episodios de arresto por conducta violenta.	50% hipoperfusión en corteza frontal y 100% en corteza temporal izquierda
GRABER (1982)	Sistema de análisis Harshaw TASC-5	10 varones con acusaciones de abuso sexual por el Código Penal de Nebraska.	50% disfunción del flujo sanguíneo cerebra regional.
HENDRICKS (1988)	Inhalación de 133 Xenon de obrist.	16 varones presos arrestados por abusos sexuales a menores.	Disminución del flujo sanguíneo cerebral regional en materia gris y blanca respecto al grupo de control
GARNETT (1988)	PET	1 varón con historia de abusos sexuales y 2 controles.	Disminución del metabolismo de glucosa regional.
RAINE (1944)	PET	17 pacientes con trastorno de personalidad	Correlación inversa entre historia de agresividad y dificultad de control de impulsos y tasa de metabolismo de glucosa en corteza frontal
GOYER (1944)	PET	22 sujetos (20 hombres, 2 mujeres) acusados de Asesinato.	Hipoperfusión bilateral en corteza prefrontal, medial y lateral con respecto a grupo central.

jos de 5-HIAA en LCR se encuentran relacionados con un mayor grado de impulsividad hacia el crimen, historia de intentos de suicidio, trastornos en el ritmo de actividad diaria y anomalías en el metabolismo de la

glucosa. Por otra parte, los niveles de testosterona libre parecen estar relacionados con la conducta de agresividad y no con la impulsividad. Por último, decir que en los delincuentes violentos e impulsivos parece encon-

trarse una disminución de la respuesta a la ansiedad y al estrés asociada con las concentraciones en LCR de neuropéptidos, inhibidores del ligaje del diazepam, vasopresina, arginina y corticotropina.

Los hallazgos neuropsicológicos y neuropsiquiátricos encontrados en los diferentes estudios muestran una asociación entre sujetos violentos y alteraciones en varios test neuropsicológicos (Halsted-Reitan y Luria-Nebraska) así como coeficiente intelectual inferior a la media cuando estos sujetos eran comparados con controles. Se han encontrado alteraciones en lóbulos frontales y lóbulos temporales, localizadas en mayor frecuencia en hemisferio dominante. Por otra parte, para una mejor comprensión de la correlación entre neuroquímica e impulsividad, debemos tener en cuenta la relación entre diversos neurotransmisores y trastornos de la personalidad, impulsividad y agresividad. De manera que la noradrenalina se asociaría a la impulsividad por reactividad ambiental, la acetilcolina a la inestabilidad afectiva, la dopamina a la esquizotipia y síntomas psicóticos, y la serotonina a la impulsividad y agresión. Estudios en animales sugieren que el sistema noradrenérgico y el sistema dopaminérgico intervienen también en la modulación de la conducta agresiva. Así, pacientes con alteraciones del sistema serotoninérgico que al mismo tiempo presentan una disfunción noradrenérgica van a manifestar un cuadro depresivo con mayor componente vegetativo y auto agresividad (conductas suicidas).

En cuanto al componente genético, se sabe que las alteraciones

en el gen de la triptófano-hidroxilasa, hacen que los individuos con presencia del alelo "L" tengan mayor tendencia a la impulsividad y a cometer suicidio. Además, recientemente se ha descubierto que una mutación del gen que codifica la monoaminoxidasa A (MAO A) parece facilitar la conducta agresiva en ratones y en el hombre, al producir una pérdida en la funcionalidad de esta enzima. También se ha descrito que el déficit de MAO B, en algunos casos, se asocia con personalidades en las que predominan la búsqueda de sensaciones y trastorno del control de impulsos, como en los jugadores patológicos.

Hay que señalar que esta disfunción serotoninérgica que directamente es relacionada con una alteración en la regulación de la agresión, bien podría ser que tuviera como consecuencia primaria otra alteración de la conducta como la ansiedad o la pérdida de control de impulsos y su asociación con la conducta agresiva fuera secundaria a ésta. En definitiva, la agresión es una conducta humana compleja en la que estudios farmacológicos y clínicos confirman la implicación de varias estructuras cerebrales y sistemas de neurotransmisores. Avances en biogenética, neurofarmacología y la aplicación de técnicas de marcadores de receptores en neuroimagen permitirán continuar en la búsqueda de una estrategia terapéutica eficaz.

CONCLUSIONES

Los estudios revisados confirman la asociación de una función serotoninérgica central disminuida en

pacientes con trastorno depresivo y/o trastorno de personalidad y la tendencia a la impulsividad. La violencia es el resultado de una interacción de las características del individuo con los factores ambientales. Los factores biológicos o innatos, como la disfunción neurofisiológica, las hormonas, la herencia y las anomalías de los neurotransmisores, no actúan de forma específica como causantes de la violencia. Más que como un mecanis-

mo específico, lo que hacen es inclinar la balanza deteriorando la capacidad del individuo para conseguir sus objetivos mediante medios no violentos o aumentando su impulsividad, irritabilidad, irracionalidad o desorganización de la conducta. Para cada sujeto, los factores biológicos o ambientales, pueden ser más importantes que otros, y será la evaluación sopesada de todos ellos lo que permitirá planificar el tratamiento de estos individuos.

BIBLIOGRAFIA

1. BIOLAC, B. *et al.*: "Serotonergic Dysfunction in the 47XYY Syndrome". *Biological Psychiatry*, 15(6): 917-923, 1980.- 2. CARRASCO JL, SAIZ-RUIZ J, HOLLANDER, E, CESAR, J., Y LOPEZ-IBOR, JJ: "Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling". *Acta Psychiatr Scand.* 90: 427-431. 1994.- 3. COCCARO E.F.: "The biology of aggression. *Scientific American Science and Medicine*, (january/february): 38-47, 1995.- 4. COCCARO, E.F., GABRIEL, S. & SIEVER, LJ: "Buspirone challenge: preliminary evidence for a role for central 5-HT 1A receptor function in impulsive aggressive behavior in humans". *Psychopharmacology Bulletin*, 26: 393-405.- 5. COCCARO, E.F., SIEVER, LJ, OWEN, KR. & DAVIS, KL. Serotonin function in mood and personality disorders. In: *Serotonin in Major Psychiatric Disorders* (Eds EF Coccaro and DL Murphy), pp.71-97, American Psychiatric Press, Washington, DC.- 6. COCCARO, E.F.: "Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans. An example of dimensional brain-behavioral relationship". *Intern. Clin. Psychopharmacology* 7: 3-12, 1992.- 7. DOUDET, D. *et al.* Cerebral glucose metabolism, CSF 5-HIAA levels, and aggressive behavior in rhesus monkeys. *Am.J Psychiatry* 152: 1782-1787, 1995.- 8. EICHELMAN, B.S.: "Neurochemical and Psychopharmacologic aspects of aggressive behavior". *Annu. Rev. Med.* 41: 149-158, 1990.- 9. ELLIOT, F.A. "Violence. The neurologic contribution: an overview". *Arch Neurol* 49: 595-603, 1992.- 10. GARNETT, ES. NAHMIAS, C., WORTZMAN, G. *et al.*: Positron emission tomography and sexual arousal in a sadist and two controls. *Ann Sex Res*; 1: 387-399; 1988.- 11. GAVIRIA, M., TELLEZ, J.E. *Neuropsiquiatria. Imágenes del cerebro y la conducta humana*. Ed. Nuevo Milenio Editores. Primera edición. Págs 253-285. 1995.- 12. GOYER, P.F. *et al.* "Positron Emission Tomography and Personality Disorders". *Neuropsychopharmacology* 10: 21-28, 1994.- 13. GOLDEN, RN., GILMORE, JH., CORRIGAN, MH., EKSTRON, RD. *et al.*: "Serotonin, suicide and aggression: clinical studies". *J Clin Psychiatry* 1991, 52 Suppl: 61-69.- 14. GRABER, B. HARTMANN, K. COFFMAN, JA. "Brain Damage among mentally retarded disordered sex offenders". *J Forensic Sci*; 1982, 27: 125-134.- 15. HENDRICKS, SE. FITZPATRICK, DF. HARTMANN, K. *et al.*: "Brain structure and function in sexual molesters of children and adolescents". *J Clin Psychiatry*; 1988, 49: 108-112.- 16. KAPLAN, H. SADOCK, BJ. GREBB, JA.: *Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences and Clinical Psychiatry*. Ed. Williams & Wilkins. Baltimore. Seven Edition. 1994. Pags. 717-726.- 17. LINNOILA, VM., MARKKU, MD., VIRKKUNEN, M.: "Aggression, Suicidality, and Serotonin". *J Clin Psychiatry* 1992 Oct; 53 Suppl: 46-51.- 18. MICZEK, KA., WERTS, E., HANEY, M. & TIDEY, J. "Neurobiological mechanisms controlling aggression": preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. *Neuroscience and Biobehav Rev*, 1994; Vol. 18 No 1: 97-110.- 19. OLIVIER, B., MOS, J.: "Rodent models of

- aggressive behavior and serotonergic drugs". *Prog Neuro Psychopharmacol & Biol Psychiat*. 1992, Vol. 16: 847-870.- 20. PANDEY, GN., PANDEY, SC., JANICACK, PG. & DAVIS, JM. "Platelet 5-HT₂ receptors in suicidal behaviour". *Biol Psychiatry*, 1991, 29: 219S.- 21. RAINE, A., *et al.* "Selective Reductions in Prefrontal Glucose Metabolism in Murderers". *Biol.Psychiatry* 36:365-373, 1994.- 22. ROY, A. VIRKKUNEN, M., *et al.*: "Monoamines, Glucose Metabolism, Suicidal and Aggressive Behaviors". *Psychopharmacology bulletin* 22 (3): 661-665, 1986.- 23. VIRKKUNEN, M., RAWLINGS, R., TOKOLA, R., *et al.* "CSF Biochemistries, Glucose Metabolism, and Diurnal Activity Rhythms in alcoholic, violent offenders, firesetters and healthy volunteers". *Arch Gen Psychiatry*, 1994, 51: 20-27.- 24. VIRKKUNEN, M., GOLDMAN, D., NIELSEN, D., LINNOILA, M.: "Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence". *J Psychiatry Neurosci*, 20:271-275.- 25. VOLKOW, N.D. & TANCREDI, L. "NEURAL substrates of violent behavior. A preliminary study with Positron emission tomography. *British Journal Psychiatry* ", 151: 668-673, 1987.- 26. YUDOFKY, S. HALES, R.: *The American Psychiatric Press Textbook of Neuropsychiatry*, 2nd. Ed., 1992 pp 381-383.