



NEUROBIOLOGÍA DE LA AGRESIÓN: APORTES PARA LA PSICOLOGÍA

NEUROBIOLOGY OF AGGRESSION: CONTRIBUTIONS TO PSYCHOLOGY

Diego Liévano-Parra*

Laboratorio de Neurociencias Universidad de los Andes
Universidad San Buenaventura

ARTÍCULO DE REVISIÓN.
RECIBIDO: Junio 18 de 2013.
APROBADO: Septiembre 27 de 2013.

RESUMEN

Objetivo. En el presente trabajo se propone analizar las principales evidencias neuroanatómicas y neuroquímicas que subyacen a la conducta agresiva. *Metodología.* La agresión se ha asociado tradicionalmente con disfunciones entre circuitos prefrontales y estructurales subcorticales como el hipotálamo o la amígdala, las cuales limitan al individuo para realizar el adecuado control inhibitorio y analizar las consecuencias inmediatas de la conducta, tal como lo sugieren evidencias con técnicas de Neuroimagen. Por su parte, alteraciones neuroquímicas observadas a través de análisis histológicos, microdialisis y modelos transgénicos han puesto de manifiesto que las aminas, aminoácidos y hormonas interactúan en la génesis y refuerzo de la respuesta agresiva. *Conclusión.* Las evidencias experimentales sugieren que cambios en la sensibilidad de diferentes receptores celulares o fenómenos de Down Regulation o Up Regulation afectan el equilibrio neuroquímico y funcional de regiones corticales y subcorticales, lo cual podría asociarse con el desarrollo y mantenimiento de la agresión animal.

Palabras claves: *Agresión, córtex prefrontal, serotonina, receptor.*

ABSTRACT

Background. The object of this article is to analyze the main neuroanatomical and neurochemical evidence underlying the aggressive behavior. *Methodology.* The aggression has been traditionally associated with dysfunctions between structural and subcortical prefrontal circuits as the hypothalamus or the amygdala, which limit the individual to perform the right inhibitory control and analyze the immediate consequences of behavior, as suggested by neuroimaging evidence. Neurochemical alterations observed by histological analysis, microdialysis and transgenic models showed that different neurotransmitter and hormonal system interact in the genesis and aggressive response reinforcement. *Conclusion.* Experimental evidence suggests that changes in the sensitivity of different cell receptors or phenomena or Up-Down Regulation affect neurochemical and functional balance of cortical and subcortical regions, which could be associated with the development and maintenance of animal aggression.

Key words: *Aggression, prefrontal cortex, serotonin, receptor.*

INTRODUCCIÓN

El presente artículo tiene como objetivo analizar algunas de las evidencias neurobiológicas más importantes implicadas en la generación y mantenimiento del comportamiento agresivo; se inicia con los hallazgos obtenidos empleando Técnicas de Neuroimagen y pruebas Neuropsicológicas, lo que permitirá identificar las principales regiones cerebrales y funciones asociadas alteradas en sujetos agresivos, finalizando con los

* **Diego Javier Liévano Parra** es Psicólogo egresado de la Universidad Católica de Colombia, vinculado al Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento. Universidad de Los Andes, Bogotá Colombia.

El autor presenta sus agradecimientos a **Fernando Cárdenas**, Director del Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de La Universidad de Los Andes.

La correspondencia en relación con este artículo debe dirigirse al Email de Contacto dijalipa@gmail.com o a la Avenida Circunvalar #60-00 Bogotá, Colombia. Tel. 57(1)5460600 Ext. 1107.

principales sistemas neurotransmisores, receptores y hormonas que facilitan la agresión en modelos animales y en humanos.

Primeras aproximaciones al estudio de la agresión

En la práctica clínica es frecuente encontrarse con pacientes cuyo comportamiento es menos inhibido, más apresurado, riesgoso y con mayor tendencia a generar respuestas impulsivas. Este tipo de comportamiento llega a afectar los resultados de las evaluaciones, lo que es un resultado no deseado ya que se asocia la presencia de estos indicadores con una mayor probabilidad de ejecutar conductas agresivas y porque este tipo de comportamientos (impulsividad, disminución en la evaluación de riesgos) repercute en las actividades de la vida diaria que implican un proceso formal de toma de decisiones (Arnedo, Bembibre & Triviño, 2012).

Observaciones realizadas con pacientes psiquiátricos y neurológicos que manifiestan comportamientos agresivos y violentos, como en algunos casos de esquizofrenia, trastorno impulsivo intermitente, epilepsia o síndrome disejecutivo, han mejorado la comprensión de los mecanismos cerebrales que subyacen a la agresión, y han permitido mejorar las metodologías de intervención conductual y farmacológica para disminuir la frecuencia e intensidad de aparición de tales conductas (Arnedo *et al.* 2012; Pérez 2010). Así mismo, la información clínica y experimental recolectada -sumada con las investigaciones que desde la psicología forense se han desarrollado- se ha empleado en el contexto jurídico como fundamento científico para ayudar a mejorar la toma de decisiones de los operadores jurídicos en los casos de agresión. Sin embargo, a pesar de las múltiples evidencias que asocian diversas alteraciones cerebrales con la génesis y mantenimiento de la agresión, tal como lo exponen los modelos de disfunción del lóbulo frontal, los modelos de déficit del conjunto de respuestas o el modelo de la disfunción del miedo (Calzada, 2007), la

información disponible es recibida e interpretada de forma parcial, y en algunas ocasiones el profesional en Psicología no logra integrar tal información con los principales marcos teóricos que durante décadas han dominado la explicación de la conducta agresiva (Alcazar, Verdejo & Bouso, 2008).

A lo anterior se le suma que las evaluaciones psicológicas en el contexto jurídico describen y tipifican el comportamiento de acuerdo con clasificaciones diagnósticas tradicionales, las cuales, tienen escasas referencias acerca de la neurobiología de comportamientos impulsivos o agresivos; de la misma forma, las normas legales sancionan y penalizan la conducta en función de la gravedad, conciencia del delito o culpabilidad (entre otros), ignorando los sustratos neurobiológicos que subyacen a tales conductas asumiendo que la privación de la libertad o un tratamiento resocializador, el cual es generalizado y no individualizado, será suficiente para modificar el comportamiento de todos los sujetos agresivos o violentos (Támara, 2012). ¿Y qué pasa con aquellos individuos agresivos que no son penalizados o para quienes el tratamiento penitenciario tradicional no es funcional?

Así, en el caso de la agresión, la Psicología puesta al servicio del Derecho trabaja con conceptos clásicos basados fundamentalmente en la teoría de los rasgos, atribuyendo al ambiente el factor determinante en la génesis y mantenimiento de la conducta agresiva, dejando en segundo plano (cuando se contempla) las variables neurobiológicas que también proveen explicaciones científicamente válidas respecto al fenómeno cuestión (Támara, Silva, Padilla & Ariza, 2011). Si se tiene en cuenta lo anterior, es natural que pueda generarse un sesgo en el estudio, evaluación y penalización de la conducta agresiva, ya que la información recolectada podría no ser suficiente para objetivar los determinantes y tratamientos pertinentes para la corrección de estas conductas criminales, perpetuando un conformismo con el punto de vista de una Psicología “descerebrada” -para algunos

profesionales en el contexto Colombiano- que satisfacen las necesidades del sistema administrador de justicia con descripciones rasgo-estado, excluyendo y limitando las evidencias de investigaciones realizadas desde de las Neurociencias.

La anterior, aunque sugiere un nivel de profundidad que supera los objetivos de este trabajo, es una situación que permite reflexionar sobre algunas de las dificultades generadas al momento de integrar las evidencias de estudios en neurociencia de la agresión con los puntos de vista tradicionales de la psicología. Los siguientes apartados exponen los resultados obtenidos en Neurociencia de la agresión con el objetivo de favorecer la integración de los aportes de cada disciplina en la investigación, evaluación e intervención de la conducta agresiva. Sin embargo, antes de exponer algunos de los resultados más sobresalientes en el campo, se sugiere una interpretación cautelosa de los resultados y se invita a no sobrevalorar las evidencias de forma aislada, ya que la agresión es un fenómeno multicausado donde se conjugan diferentes factores biológicos, psicológicos y sociales.

Neurociencia de la agresión: aspectos conceptuales

A pesar que diversos autores y disciplinas han intentado delimitar el concepto de agresión, no es posible encontrar una definición universalmente aceptada, aunque sí es posible resaltar elementos transversales en cada una de las definiciones. En términos generales la conducta agresiva, se concibe como una forma de interacción agonística cuyo propósito se encuentra relacionado con la obtención o retención de recursos (establecimiento de un territorio, cuidado de las crías, acceso al alimento, entre otros) caracterizada por manifestaciones comportamentales o despliegues propios de cada especie; sin embargo, aunque los distintos despliegues agonísticos se relacionen con distintas probabilidades de inicio de un ataque, esto no significa que la probabilidad de ataque sea la

información que se transmite en los distintos despliegues, razón por la cual se considera el ataque como una herramienta mediante la cual los individuos son capaces de alejar o someter a los oponentes peligrosos (Carranza, 2010). Adicionalmente, los despliegues comportamentales se acompañan de la activación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y respuestas emocionales que ponen en marcha los mecanismos fisiológicos que le permiten al individuo responder a la situación desafiante de forma adaptativa; sin embargo, algunos individuos exhiben respuestas autónomas y emocionales no contingentes con los estímulos ambientales, las cuales favorecen la disminución del umbral para el inicio de la agresión, la tendencia a actuar de forma precipitada sin valorar las consecuencias de la conducta, afectan la capacidad para demorar el refuerzo y disminuye de la latencia para el inicio y mantenimiento del ataque físico. La exhibición de estas características comportamentales se asocian con consecuencias negativas en la obtención y retención de recursos, así como para el bienestar físico del individuo cuyas respuestas resultan poco adaptativas en la solución de la situación de desafío (Archer, 2009).

Neurociencia de la agresión: Evidencias de alteraciones prefrontales

Tras el accidente ocurrido a Phineas Gage en 1848 se ha avanzado significativamente en el conocimiento neuropsicológico y neurofisiológico de la agresión; el radical cambio comportamental luego del accidente pudo explicarse -tras la muerte de Gage- por las evidentes lesiones en la áreas anteriores del cerebro. Éste primer caso sumado con un número significativo de evidencias empleando técnicas de Neuroimagen estructurales y funcionales como la Resonancia Magnética (RM) o la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) han corroborado el vínculo entre córtex prefrontal (CPF) y agresión, comprobando que las alteraciones en esta región cerebral se asocian con fallas de regulación y control emocional, impulsividad,

irritabilidad, fallas en la planeación de la conducta y del comportamiento ético y moral (Miller & Cummings, 2007). Adicionalmente, el empleo de técnicas de Neuroimagen ha permitido evidenciar los circuitos que se establecen entre el CPF y estructuras subcorticales como la amígdala, el hipocampo o el hipotálamo, lo que demuestra la importancia de esta región cortical en la regulación cognitivo-emocional (Alcazar, et al. 2012; Pinel, 2007; Portellano, 2005).

Un adecuado control emocional favorece la inhibición de la respuesta agresiva, lo cual está directamente asociado con la integridad del CPF y las Funciones Ejecutivas (FE), las cuales están asociadas con las capacidades autoevaluación, inhibición, flexibilidad y solución de problemas (Navas & Muñoz, 2004; Portellano, 2005; Alcázar, Verdejo, Bouso & Bezos, 2010). Profundizando en la anatomía del CPF, se identifican un conjunto de funciones comportamentales que se asocian con regiones concretas: Las funciones de planeación y organización temporal del comportamiento se asocian con el córtex dorsolateral; al evidenciarse apatía, desinterés o fallas atencionales, se asocia con la región ventromedial, mientras la desinhibición, alta reactividad emocional e inestabilidad afectiva-emocional se asocian con la región orbitofrontal (Miller, Cummings, 2007; Arnedo et al. 2012).

Una dificultad que surge al interpretar al CPF como sustrato importante en el control de la agresión ha sido que la amplitud de la lesión en estas regiones corticales podría acompañarse de un funcionamiento atípico de estructuras subcorticales, afectar las interconexiones y el equilibrio relativo de la actividad cortico-subcortical, lo cual complejiza el análisis del comportamiento cerebral del sujeto agresivo. (Alcázar et al. 2010).

Diversos instrumentos neuropsicológicos han sido empleados en evaluación de las FE, destacando el *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*, *El Iowa Gambling Task*, las tareas *Go/No Go*, el test de fluidez de diseños y la prueba de conflicto palabra o prueba de Stroop. En general,

estos instrumentos evalúan la capacidad de abstracción y la flexibilidad cognitiva, la capacidad del sujeto para aprender de las contingencias ambientales, la capacidad de planificación y el control inhibitorio. Se ha observado que sujetos agresivos cometen un mayor número de errores perseverativos no aprenden a predecir adecuadamente consecuencias desagradables a partir de las reacciones somáticas generadas por las consecuencias aversivas experimentadas con anterioridad, la capacidad de planificación se altera por lo que tienden a elegir soluciones precipitadas, sin un objetivo específico y sin contemplar las consecuencias futuras (Bechara & Damasio, 2005; Bembibre, Triviño, 2012; Navas et al. 2004).

Adicionalmente, se ha observado un bajo rendimiento en pruebas de lenguaje, percepción y habilidades psicomotoras en sujetos agresivos frente a sujetos normales. Este hecho sugiere la posibilidad de relacionar la impulsividad con alteraciones prefrontales de tal manera que pueda comprobarse en la práctica dichas alteraciones mediante el empleo de test cognitivos y de habilidad, lo que podría ser un mejor predictor de la conducta agresiva que otras medidas de personalidad. (Alcázar et al. 2010).

Neurociencia de la agresión: Alteraciones a nivel subcortical

Circuitos que se establecen entre estructuras límbicas como la amígdala, el hipocampo o el hipotálamo, y el CPF, regulan y controlan la expresión emocional. Se ha demostrado que alteraciones subcorticales alteran el condicionamiento de miedo y otras formas de aprendizaje relacional dependiente de estructuras subcorticales, sugiriendo alteraciones funcionales en las conexiones subcortico-corticales que participan en el control emocional, las cuales son deficiencias que caracterizan a los delincuentes agresivos reactivos (Alcázar et al. 2010). Sobre la base de esta hipótesis se ha propuesto que existe una perturbación del sistema *top-down*, el cual se asocia con el control conductual cuando se presenta un estímulo que desencadena una emoción negativa. Se

sugiere que esta alteración podría tener un doble dual al estar causada por fallas en el control inhibitorio controlado por mecanismos prefrontales asociados con una hiperactividad amigdalina: favorece la reactividad emocional y disminuye el umbral para el inicio de la respuesta agresiva (Alcázar et al. 2010).

Las alteraciones funcionales subcorticales sugieren que la agresión reactiva podría estar relacionada con la falta de inhibición prefrontal, que a su vez podría relacionarse con una disminución en la actividad serotoninérgica del circuito límbico-orbitofrontal. Adicionalmente, se postula que la región insular desempeña un papel importante en el reconocimiento de las emociones propias y de otros, lo cual está relacionado con la empatía (Moya, Herrero & Bernal, 2010). Desde esta perspectiva, la interacción social es esencial para el ser humano, y el desarrollo de habilidades como la empatía entendida como la capacidad para sentir el dolor del otro estaría relacionada con la acción gradual de un conjunto de circuitos neuronales que le permitan al individuo establecer la experiencia emocional de otro individuo como propia; al presentarse esta situación, neuronas en espejo ubicadas en regiones límbicas, el cíngulo anterior, el córtex premotor, el giro frontal inferior y regiones prefrontales comienzan a disparar momentos antes de la experiencia emocional, hipotetizándose que alteraciones funcionales en esta red neuronal estaría presente en individuos agresivos y en aquellos que no pueden detener la conducta agresiva luego que se ha iniciado (Oberman, Pineda & Ramachandran, 2006).

Finalmente, un estudio que permite integrar los datos anteriormente expuestos fue realizado por Cornet, De Kogel, Ninkam, Raine y Van der Laan (2013), en el cual llevaron a cabo una serie de análisis comparativos con sujetos en los cuales predominaban respuestas de agresión afectiva (impulsiva) o agresión premeditada (depredadores). Empleando imágenes de Resonancia Magnética

Funcional (RMf) lograron observar en agresores afectivos una disminución en la respuesta de la glucosa a nivel orbitofrontal, una reducción significativa en la sustancia gris del CPF, mayor activación amigdalina asociada con un volumen reducido de esta misma estructura y una hipoactividad observada en el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en la formación hipocampal, el giro hipocampal y el estriado -así como en la amígdala y el CPF- ante la presentación de estímulos afectivos; estos datos son consistentes con las evidencias conductuales de mayor impulsividad, reactividad emocional y dificultades para el reconocimiento de expresiones emocionales de miedo (Raine, Buchsbaum, Stanley, Lottenberg, Abel & Stoddard, 1994; Raine, Stoddard, Bihle & Buchsbaum, 1998; Raine, Lencz, Bihle, LaCasse & Colletti, 2000). Sin embargo, en el grupo de agresores premeditados se evidenció una actividad prefrontal normal, lo que demuestra un mayor control inhibitorio y regulación de la propia conducta para ajustarla con los fines deseados, mientras que los agresores reactivos, al no poder ejercer tal control inhibitorio manifiestan mayor impulsividad y disminución en la latencia de la agresión (Cornet et al. 2013).

Neuroquímica de la agresión: implicación del sistema serotoninérgico

A pesar de que se ha evidenciado que lesiones tanto en estructuras corticales como subcorticales pueden favorecer la agresión, en ocasiones las alteraciones tienen un carácter más molecular que estructural. En los siguientes apartados se expondrán las principales sustancias neurotransmisoras, receptores y hormonas relacionadas con la agresión.

Como se mencionó anteriormente, la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) es el neurotransmisor más relacionado con la agresión; el principal precursor de 5-HT es el triptófano, el cual se encuentra en alimentos como las carnes, verduras o cereales (Purves, 2004). Se ha descubierto, tanto en modelos animales como en humanos, que dietas

ricas en triptófano disminuyen la ocurrencia de acciones agresivas favoreciendo sensaciones de bienestar, mientras que la alimentación escasa en triptófano aumenta la irritabilidad y la agresión en individuos altamente agresivos (Moya, 2010). Adicionalmente, disminuciones en los niveles de este neurotransmisor se asocian con aumentos en las reacciones agresivas, impulsividad y disminución de la evaluación de riesgo.

Aunque la respuesta agresiva involucra diversas manifestaciones comportamentales, es preciso diferenciar entre la agresividad rasgo y agresividad estado, ya que en esta última es probable que ocurra un incremento de la neurotransmisión en lugar de una disminución (Nelson & Chiavegatto, 2011). La relación que se establece entre menores niveles de 5-HT y mayor probabilidad de presentar conductas agresivas ha sido evidenciada al realizar análisis en líquido cefalorraquídeo (LCR) en individuos agresivos, encontrando menores concentraciones de metabolito para 5-HT, el ácido 5-hidroxiacético (5-HIAA), lo que de acuerdo con las investigaciones sugiere que la actividad serotoninérgica estaría disminuida en regiones cercanas a los ventrículos cerebrales y el córtex prefrontal (Miczek, De Almeida, Kravitz, Rissman, De Boer & Raine, 2007).

En investigaciones con modelos animales se ha descubierto que la administración exógena de agonistas serotoninérgicos disminuye la intensidad y frecuencia de conductas agresivas en machos previamente descritos como agresivos. En esta misma línea de trabajo, modelos animales de residente-intruso han puesto en evidencia, gracias a técnicas de microdiálisis, que cuando una rata extraña se introduce en el contexto habitual de una residente, ésta última disminuye los niveles de 5-HT en regiones prefrontales durante la agresión; finalmente, cuando se confronta diariamente a la rata residente con la intrusa a la misma hora del día, se encuentra que previo al encuentro agonístico (y aun cuando no se presente) la rata residente

disminuye los niveles cerebrales de 5-HT, particularmente en el Núcleo Accumbens, lo que demuestra la anticipación y preparación del organismo para la confrontación (Ferrari, Van Erp, Tornatzky & Miczek, 2003).

A nivel farmacológico se ha encontrado que las conductas agresivas disminuyen en pacientes con lesiones y en trastornos de personalidad con antecedentes de conductas agresivas, cuando se aplica algún inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). Así mismo, agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, 5HT_{1B} y 5AHT_{2A} disminuyen las conductas agresivas en roedores mientras que los antagonistas para estos mismos receptores aumentan la frecuencia de éstas conductas, estableciéndose una relación positiva entre una mayor densidad y sensibilidad de estos receptores, en especial 5-HT_{1A}, en regiones corticales y límbicas para los animales con mayor tendencia a la agresividad rasgo. Así mismo, se ha evidenciado que la administración crónica de Buspirona (agonista de 5-HT_{1A}) disminuye las conductas agresivas en pacientes con demencia y daño cerebral adquirido (Moya, 2010).

Lo anterior se ha validado en ratas Wistar mediante técnicas de ingeniería genética donde es posible impedir la expresión de un receptor a través del bloqueo de un gen específico. Así, las ratas *knockout* para el gen de los receptores 5-HT_{1A} son menos activas y agresivas que las ratas controles, mientras que las ratas *knockout* para los receptores 5-HT_{1B} son más agresivas que los controles, incluidas las hembras, que durante el periodo de lactancia agreden a machos conocidos de forma más rápida y violenta, lo cual ha llevado a asociar la función de este receptor con la impulsividad más que con la agresión (Lesch & Merschedorf, 2000).

Así mismo, fluctuaciones en la actividad serotoninérgicas mediadas por el receptor 5-HT_{2A} en la región orbitofrontal y ventromedial favorece el inicio de la conducta agresiva, lo cual se ha visto demostrado al administrarse un antagonista para

estos receptores o un agonista para el receptor 5-HT_{2C} a pacientes esquizofrénicos, personas con espectro autista, depresión y estrés postrauma los cuales han disminuido sus brotes de agresión (Moya, 2010).

A pesar de la evidencia que relaciona la conducta agresiva con el sistema serotoninérgico, aún no ha podido esclarecerse con detalle la implicación de este sistema neurotransmisor en la génesis del comportamiento agresivo. Una de las observaciones que se realizan para apoyar la discusión es que sólo en los individuos que manifiestan agresión tipo rasgo los niveles de 5-HT disminuyen, mientras que en los individuos con agresión tipo estado, por el contrario aumentan. Así mismo, debido a que tanto los receptores 5-HT_{1A} como los 5-HT_{1B} (que han sido tradicionalmente asociados con la conducta agresiva), están presentes a nivel pre como post sináptico, ha sido difícil establecer los mecanismos por los cuales cada uno de ellos, pueden estar implicados en la conducta agresiva. Adicionalmente, se sabe muy bien que los niveles de 5-HT no permanecen estables. Los niveles de 5-HT varían grandemente de acuerdo con la experiencia, predisponiendo al individuo a ejecutar conductas agresivas (Duke & Bell, 2013). Respecto a este último punto, en modelos animales se ha descubierto que si un individuo sale victorioso de un encuentro agonístico, liberará dos veces más de 5-HT en la amígdala y regiones prefrontales en comparación con el individuo que pierde el encuentro, mientras que si los animales subordinados, al mostrar menos concentraciones de 5-HT, comienzan a ascender en la jerarquía social así mismo se elevarán sus concentraciones de 5-HT (Moya, 2010). Así pues, la información recolectada con los receptores serotoninérgicos asociada con la agresión es parcial siendo necesario relacionar la mayor cantidad de variables posibles para poder esclarecer el papel de la 5-HT en la generación del comportamiento agresivo.

Aminoácidos y agresión

Una de las primeras teorías que se propuso para explicar la agresión se relacionó con el desequilibrio neuroquímico entre la actividad excitatoria e inhibitoria (Sustková, Vávrová & Krsiak, 2009). Así, se sugirió que un aumento en la actividad glutamatérgica o una disminución en la actividad GABAérgica podrían facilitar la respuesta agresiva (Monroe, 1978; Sustková, Vávrová & Krsiak, 2009). Al respecto, en un estudio realizado con ratas Wistar por Miczek, Fish, De Bold, (2007) se demostró que los animales agresivos mostraban mayores niveles de glutamato y menores de GABA en la corteza prefrontal, el hipotálamo y la amígdala en comparación con los no agresivos, y cuando se administraban fármacos antagonistas de glutamato o agonistas de GABA la respuesta agresiva disminuía. Estudios con humanos han demostrado que los fármacos empleados para el tratamiento de la epilepsia que actúan principalmente sobre el sistema GABAérgico no sólo mejoran las crisis convulsivas sino que también son útiles para disminuir la respuesta agresiva.

Un conjunto de estructuras que involucran regiones hipotalámicas anteriores, laterales y ventromediales, el septum y la sustancia negra, son fuertemente influenciadas por los efectos excitatorios e inhibitorios del glutamato y el GABA. Estudios realizados con roedores han demostrado que la administración de agonistas de los receptores glutamatérgicos en estas regiones cerebrales provocan un aumento en el ataque ofensivo, evidenciándose también una reducción de los niveles de GABA en estas regiones, así como en el hipocampo y la amígdala (Moya, 2010).

Adicionalmente, se ha descrito que las benzodiazepinas en algunas ocasiones funcionan como facilitadores o inhibidores de la conducta agresiva (Miczek et al. 2007). En esta línea de trabajo, se destaca el papel del receptor GABA-A, el cual es un sitio de unión predilecto para las benzodiazepinas, lo que ha demostrado tener

resultados significativos como inhibidor de la respuesta agresiva. Diferentes protocolos se han empleado para demostrar el papel del receptor GABA-A en la conducta agresiva en seres humanos; cuando se administra una benzodiacepina en una dosis moderada se observa una tendencia a incrementar la respuesta agresiva, la cual disminuye cuando se administran antagonistas (Faclofen, Flumazazenil, Muscicol) para este mismo receptor en dosis bajas o altas. Sin embargo, estas mismas sustancias pueden tener efectos opuestos en personas con menor umbral para iniciar la respuesta agresiva que aquellas que no tienen esta vulnerabilidad aun cuando se empleen las mismas dosis, encontrando que se logra la respuesta supresora de la agresión cuando se administra en contextos clínicos o a personas sin una patología concreta, mientras que aumenta la probabilidad e intensidad de la respuesta agresiva cuando se administra en contextos lúdicos o a personas con predisposición a la agresividad (Miczek et al. 2007).

En referencia al receptor NMDA, los resultados son inconsistentes ya que los incrementos de expresión y sensibilidad de este receptor pueden suponer una disminución en el umbral para iniciar la respuesta agresiva en algunos sujetos, mientras que para otros puede tener el efecto opuesto. Teniendo en cuenta la historia del individuo, al administrar antagonistas del receptor NMDA a animales con baja agresividad, se observa una tendencia a volverse más agresivos, mientras que los sujetos con experiencia previa de lucha y por lo tanto, considerados como más agresivos, disminuyen la respuesta de agresividad al recibir el mismo antagonista (Miczek et al. 2007). Así, la historia de encuentros agonísticos y el tipo de respuesta agresiva reflejaría la importancia del receptor NMDA al momento de determinar si un individuo volverá a atacar o huirá del desafío. Finalmente, en relación con receptores AMPA se ha descrito que la subunidad AMPA3 podría estar relacionada con el aumento de las respuestas agresivas mientras que la subunidad AMPA2 se

relaciona con menor cantidad de respuestas agresivas (Miczek et al. 2007).

Aminas y agresión

Pese a que la MAO participa en el metabolismo de la 5-HT, también lo hace para la dopamina, noradrenalina y adrenalina, las cuales comparten a la tirosina como precursor (Purves, 2004). Así, la inhibición de la acción de estas enzimas conllevaría a un desequilibrio neuroquímico de las aminas y el resultado de esta alteración podría ser una mayor propensión del individuo a ejecutar conductas agresivas.

Respecto a lo anterior, se sugiere que un aumento en los niveles de dopamina podría estar relacionado con la intensificación de la agresión; esto ha podido evidenciarse en modelos animales al inhibir la expresión para el transportador para dopamina (DAT) y medir los niveles de neurotransmisor, encontrando que los individuos más agresivos eran aquellos que mostraban mayores niveles de dopamina en el momento de la agresión (Rodríguez, Chu, Caron & Wetsel, 2004). Así mismo, se ha demostrado que los receptores dopaminérgicos D2 tienen un papel importante en la conducta agresiva, encontrándose que al ser estimulada la expresión del alelo correspondiente a la forma corta del gen que codifica este receptor (D2S) se incrementan los niveles de agresión, mientras que la estimulación de la expresión del alelo correspondiente a la forma larga del receptor D2 (D2L) disminuye tales niveles. Así, se propone que la administración de agonistas para receptores tanto D1 como D2 (como por ejemplo las anfetaminas y la cocaína) inducen en modelos animales como en sujetos humanos intranquilidad e incrementos en la irritabilidad, hostilidad y conducta agresiva, observándose el efecto opuesto cuando se administran neurolépticos típicos, como el haloperidol, los cuales son antagonistas para estos receptores, en especial el D2 (De Almeida, Ferrari, Parmigiani & Miszek, 2005).

A nivel estructural se ha encontrado en modelos animales un mayor nivel de

neurotransmisión dopaminérgica en el córtex prefrontal, el estriado ventral tras el inicio de la agresión y el núcleo accumbens en situaciones de defensa a través de métodos de microdialisis, demostrando que la experiencia moldea los niveles de neurotransmisión en función del resultado del encuentro agonístico; así, la experiencia de derrota disminuye los niveles de neurotransmisor en la amígdala, mientras que la victoria los aumenta en esta misma región. Finalmente, se ha encontrado que la respuesta anticipatoria al encuentro agonístico se caracteriza por un aumento en los niveles de dopamina así como de mayor concentración de metabolito para esta sustancia (ácido homovalínico AHV) en personas agresivas e impulsivas (Ferrari et al. 2003).

Por su parte, se ha relacionado al sistema noradrenérgico con el incremento de la actividad generalizada del organismo, incluida la conducta agresiva, con efectos directos a nivel del sistema nervioso central, autónomo y sistema endocrino; en estudios con modelos animales se ha podido observar que aumentos en la actividad noradrenérgica disminuye el umbral para iniciar el ataque agresivo y que los animales a los cuales se les manipuló genéticamente para que no pudieran expresar las enzimas MAO y COMT aumentaban los niveles de noradrenalina con el subsecuente aumento en la expresión de conductas agresivas. Finalmente, aquellos animales incapaces de convertir dopamina en noradrenalina mostraron una disminución en la agresión (Marino, Bourdelat, Cameron & Weinschenker, 2005).

En relación con los receptores alfa adrenérgicos se ha descrito que participan en el inicio y activación de la conducta agresiva; se ha demostrado en modelos intruso-residente que las ratas que no podían expresar estos receptores atacaron más rápidamente a las intrusas, observándose el efecto contrario cuando había un aumento de la expresión. Adicionalmente, al emplear estrategias farmacológicas los resultados

indican que la administración de dosis bajas de antagonistas de los receptores alfa aumenta la conducta agresiva mientras que ante dosis altas disminuyen el comportamiento. Por su parte, se sugiere que los receptores beta adrenérgicos son importante para el mantenimiento y adaptación de la respuesta agresiva, observándose que la administración de antagonistas para este receptor disminuye la conducta agresiva en personas con trastornos psiquiátricos y con lesión cerebral adquirida (Moya, 2010).

Aunque no se desconoce la implicación del sistema noradrenérgico en la conducta agresiva, es preciso tener en cuenta las variaciones ocurridas en los niveles de esta sustancia por efectos del sistema endocrino, así como las interacciones con otras sustancias neurotransmisoras. Adicionalmente, es necesario considerar el papel de la noradrenalina y los receptores alfa y beta cuando la conducta agresiva ha comenzado, ya que las mediciones de este neurotransmisor en otras condiciones ha indicado que tanto las personas agresivas como las no agresivas muestran los mismos niveles.

Neuroendocrinología de la Agresión

Clásicamente se ha descrito que los hombres tienen mayor tendencia a comportarse de formas agresivas en comparación con las mujeres, estableciendo el argumento que una mayor liberación de Testosterona en los machos los predispone a comportarse de forma agresiva. Aunque, ciertamente, los machos desde el periodo gestacional experimentan varios picos de liberación de Testosterona que aumenta los niveles de esta hormona y favorece los procesos de masculinización primaria y secundaria, no puede concluirse una relación causal entre Testosterona y agresión; sin embargo, si es factible hipotetizar efectos indirectos de un grupo de hormonas sobre la actividad sináptica, en las que se incluye la Testosterona, la Vasopresina o la Oxitocina. El siguiente apartado describirá de forma breve la implicación de estas hormonas en la conducta agresiva y la forma como

interactúan tanto a nivel periférico como a nivel central.

Los modelos animales han demostrado que la administración exógena de Testosterona disminuye el umbral para el inicio y aumenta los niveles de agresión, razón por la cual se ha sugerido que los altos niveles de Testosterona facilitan la conducta agresiva. Sin embargo, las mediciones obtenidas de esta hormona en la sangre no correlacionan de forma positiva con los niveles de agresión en todos los individuos. Por tanto, surge la hipótesis de una mayor sensibilización de los receptores para los andrógenos, particularmente en el área preóptica del hipotálamo, el septum, la amígdala y el núcleo dorsal del rafe en sujetos agresivos (Siegel, Roelijnj, Gregg & Kruk, 1999; Batrinos, 2012).

Generalmente se acepta que los andrógenos tienen efectos organizadores del cerebro y la conducta siguiendo un patrón de masculinización, lo que desde la infancia promueve el comportamiento de lucha a través del juego y de esta manera estimula, el desarrollo de redes neuronales sensibles a la acción de la Testosterona que facilitan la agresión. Experimentos realizados con roedores han demostrado que cuando la hembra gestante es sometida a estrés, los machos disminuyen la respuesta agresiva y sexual, disminuyendo la actividad y sensibilidad de los receptores para los andrógenos en el área preóptica del hipotálamo, estructura que ha sido relacionada con la conducta sexual masculina y la agresión entre machos (Carlson, 2009). Adicionalmente, en humanos se ha encontrado que los altos niveles de andrógenos durante la gestación se correlacionan con la masculinización del comportamiento de las niñas en la primera infancia, las cuales tienden a elegir juegos más competitivos, activos y hostiles. Así mismo, tanto al administrar Testosterona a niños y niñas con hipogonadismo se ha observado que los dos aumentan sus niveles de agresión (Moya, 2010).

Pese a los efectos organizadores de los andrógenos durante la gestación, la adolescencia y la

edad adulta suponen aumentos significativos en los niveles de Testosterona que irían acompañados de conductas de riesgo, peleas asociadas con el establecimiento de jerarquías y un aumento en los niveles de agresión. Estudiando jóvenes humanos, Olweus, Mattsson, Schalling, y Low (1980), encontraron una relación directa entre los niveles de agresión física y Testosterona en hombres con una media de edad de 16 años, observando en los jóvenes con mayores niveles de Testosterona mayor impaciencia e irritabilidad, menor tolerancia a la frustración y mayor tendencia a iniciar disputas. Sin embargo, los autores interpretan esta relación como una *"magnificación de la disposición del sujeto a responder de forma vigorosa a las amenazas y provocaciones"* y por tanto, los altos niveles de Testosterona se entienden más como una señal de éxito social que de agresión *per se*. Así, los adolescentes buscarán lograr el éxito en el contexto social empleando estrategias de dominancia, las cuales estarían asociadas con respuestas de agresión física o verbal, y de acuerdo con el resultado, el éxito aumentaría los niveles de Testosterona mientras que el fracaso los disminuiría (Ramírez, 2003). Lo anterior sugiere una consecuencia importante para el individuo, ya que los efectos activadores de la Testosterona alcanzan su mayor expresión durante la adolescencia y las mediciones de los niveles hormonales y su relación con la agresión en sujetos adultos podrían ser el resultado de las experiencias ocurridas durante este periodo.

Aunque los niveles de Testosterona disminuyen en la edad adulta, asociándose éste descenso con menores niveles de agresividad, la literatura describe una mayor prevalencia en hombres que en mujeres de trastornos de conducta asociados a comportamientos agresivos (trastorno de personalidad antisocial, psicopatía, entre otros), por lo que la hipótesis de la agresión asociada con la Testosterona se mantiene vigente (Moya, 2010). De esta manera, una alternativa empleada durante muchos años para reducir la agresión producida por los efectos de la Testosterona en la edad adulta ha

sido la castración, sin demostrar resultados consistentes a la fecha (Carlson, 2007; Pinel, 2007). Aunque se ha descrito en algunos modelos animales que la castración antes del inicio de la adolescencia, etapa que supone un aumento significativo en la actividad de los andrógenos, disminuye la probabilidad de ocurrencia de respuestas agresivas específicas -mas no generalizadas- (por ejemplo se inhibe la agresión entre machos pero se mantienen las agresiones territoriales), es preciso tener en cuenta la especie estudiada o los ritmos circa-anales para determinar los efectos de la castración. Así, por ejemplo, en el caso de los macacos, los machos castrados comparados con los intactos muestran los mismos niveles de agresión, demostrando que la exposición a los andrógenos en la etapa prenatal es suficiente para mediar la respuesta agresiva; por su parte, monos ardilla aumentan la intensidad y frecuencia de respuestas agresivas en los ciclos de reproducción lo que correlaciona con el aumento en los niveles de Testosterona, y en los monos Rhesus los periodos estacionales no alteran la respuesta agresiva, aunque si se administra Testosterona a una hembra gestante, las crías hembra exhibirán conductas de juego masculinas (Niehoff, 2000). En sujetos humanos se ha demostrado que la castración química o quirúrgica reduce la agresión relacionada con el sexo pero aún se desconocen los efectos sobre otra forma de agresión. Lo anterior sugiere que la relación entre las variables de estudio apunta a que la agresión aumenta los niveles de Testosterona y no viceversa (Ross, French & Petera, 2004).

Adicionalmente, la Testosterona influiría a nivel central en la actividad de la neurotransmisión serotoninérgica. Así, los aumentos en la Testosterona, mayor en machos que en hembras, antes del nacimiento y durante las primeras semanas de vida extrauterina se asocia con una menor actividad serotoninérgica en núcleos hipotalámicos como el preóptico o el tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior. Alterando los niveles hormonales a través de inyecciones de estrógenos o

andrógenos se ha podido evidenciar que la conducta agresiva se facilita por mecanismos que involucran diferentes receptores serotoninérgicos. Por ejemplo, en un estudio de Nelson y Chiavegatto (2011), se encontró que cuando se inducía la agresión inyectando estrógenos, la conducta disminuía si se aplicaban fármacos agonistas para el receptor 5-HT_{1A}, mientras que cuando se producía la agresión inyectando andrógenos, la conducta se inhibía al administrar fármacos agonistas para receptores 5-HT_{1A-1B}. Lo anterior refleja la interacción entre los andrógenos y el sistema serotoninérgico en el origen de la conducta agresiva.

Por su parte, la Vasopresina y la Oxitocina también se han relacionado con la conducta agresiva. Respecto a la primera se ha descrito que aumentos en la actividad de este neuropéptido y de sus receptores incrementa la conducta agresiva. Administrando agonistas de vasopresina en regiones hipotalámicas anteriores y ventrales se observó que los roedores aumentaban la respuesta agresiva, mientras que la administración de antagonistas disminuía la respuesta. De la misma forma se ha descrito que Ratas Wistar que fueron separadas de sus madres al nacer aumentaron la conducta agresiva y mostraron una mayor sensibilidad de los receptores de vasopresina en el área hipotalámica posterior y el paraventricular (Moya, 2010). Así mismo se ha podido encontrar una relación indirecta entre la actividad de la vasopresina y la 5-HT; en personas con historia de agresión comparadas con sujetos no agresivos a las cuales se les extrajeron muestras en LCR, se pudo encontrar que los individuos agresivos tenían una mayor cantidad de vasopresina y una menor cantidad de metabolito para 5-HT (5-HIAA), hecho que indica la implicación de los altos niveles de este neuropéptido en el aumento de la frecuencia de la respuesta agresiva, y así mismo, valida el efecto ya mencionado de la disminución de los niveles de 5-HT en estos individuos.

Por otra parte, la disminución en los niveles amigdalinos de Oxitocina se ha asociado directamente con el incremento de conductas de hostilidad, miedo y pérdida de confianza, lo que conlleva al aumento en la aparición de conductas agresivas. En modelos animales se ha encontrado que las hembras *Knockout* para Oxitocina mostraban mayor agresión que hembras controles, mientras que en humanos las muestras en LCR indicaron que los sujetos más agresivos tenían menores niveles de Oxitocina que los controles (Ragnauth, 2005; Siever, 2008).

Estrógenos y agresión

Así como se establece la relación entre mayores niveles de andrógenos y la agresión, apuntando directamente al macho por ser quien en mayor proporción libera estas sustancias, se puede sugerir que las hembras liberan en mayor proporción estrógenos, pero ¿pueden los estrógenos estar relacionados con la respuesta agresiva? de ser así ¿habrían diferencias en la expresión de la agresión entre machos y hembras?

Respecto a la primera pregunta, ha comenzado a acumularse evidencia en favor de los receptores para los estrógenos alfa y beta en la mediación la respuesta agresiva. En un estudio desarrollado por Scorkales y Rissman (2003), se manipuló genéticamente la expresión de estos receptores en roedores y se encontró que los machos que no expresaban la forma alfa (o disminuían la expresión y sensibilidad del receptor) en el septum, la estría terminal y el área preóptica del hipotálamo, disminuyeron la respuesta de agresión ofensiva, mientras que los machos que no expresaron la forma beta no mostraron cambios significativos en los niveles de agresión. Sin embargo, las hembras que no expresaron el receptor alfa mostraron un nivel más de alto de agresión hacia otras hembras y hacia las crías que las hembras control. Lo anterior supone un efecto diferencial del receptor en machos y hembras en relación con la agresión, ya que una disminución en la expresión en los receptores alfa

para estrógenos facilita la agresión en hembras y la inhibe en machos.

Lo anterior podría ser el inicio para demostrar el por qué en algunas especies las hembras manifiestan más conductas agresivas que los machos. Sin embargo, para comprender la agresión en hembras y su relación con los niveles de estrógenos debe tenerse en cuenta que los ciclos hormonales femeninos son fásicos y las variaciones en la liberación y concentración de algunas hormonas pueden alterar significativamente la función del hipotálamo ventromedial (estructura sensible a la acción de los estrógenos) y de esta manera aumentar la probabilidad de ejecutar una respuesta agresiva. Así, se ha asociado un aumento en los niveles de agresión en las hembras en los periodos de gestación y lactancia, donde los estrógenos y la progesterona aumentan las concentraciones, estableciéndose una relación positiva entre la magnitud de la agresión y los niveles de estas hormonas. Adicionalmente, estudios con mujeres antes de la pubertad han demostrado que aquellas que mostraron un mayor nivel de estrógenos manifestaban un mayor nivel de agresión y que aquellas que recibían terapia hormonal, ya que tenían un retraso para alcanzar la pubertad, mostraban una disminución en el umbral para iniciar la respuesta agresiva (Ramírez, 2003). El aumento en los niveles de estrógenos estaría relacionado con la dominancia más que con la conducta agresiva, por lo que el estradiol sería un buen candidato para predecir dicha dominancia en mujeres.

Papel del estrés en la agresión

Anteriormente, se mencionó que el estrés afecta la producción de andrógenos, por lo que se asocia al estrés con la inhibición de la agresión. La respuesta fisiológica del estrés está mediada por la acción del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA), el cual, durante una situación desafiante para el individuo favorece la liberación de glucocorticoides, cortisol y hormona adenocorticotropa (ACTH), las cuales tienen un efecto directo sobre el eje hipotálamo-hipofisiario-

gonadal (HHG), disminuyendo la liberación de gonadotropinas, Testosterona, hormona del crecimiento y prolactina, así como de la respuesta agresiva. Sin embargo, si la situación implica un desafío temporal para el individuo, los glucocorticoides se liberarán de forma aguda favoreciendo el inicio de la agresión, mientras que si el desafío se prolonga, tornando crónica la liberación de glucocorticoides, la agresión se inhibirá (Moya, 2010).

En seres humanos, los glucocorticoides también se han asociado con la agresión; de acuerdo con algunas investigaciones llevadas a cabo con criminales antisociales se ha encontrado a nivel basal concentraciones bajas de cortisol y a medida que aumenta la magnitud de la agresión aumentan también los niveles de glucocorticoides. Por lo tanto, se ha sugerido que una baja respuesta del sistema adrenal puede aumentar la sensibilidad hacia estímulos estresores y de esta manera facilitar la respuesta agresiva (Moya, 2010).

Un hecho que llama la atención al estudiar los roedores es la variabilidad en la liberación de glucocorticoides durante el ciclo luz-oscuridad, observándose modificaciones en la expresión de la respuesta agresiva en el curso del día. De esta manera, se ha podido demostrar que las ratas son más agresivas durante la fase de mayor liberación de glucocorticoides y menos agresivas durante la fase de menor liberación. Estos datos tienen un efecto importante al evaluar la respuesta del individuo frente a situaciones estresantes, ya que la agresión podría variar de acuerdo con la hora del día en la que se presente la situación desafiante. Por tanto, al establecer la relación entre glucocorticoides y agresión debe tenerse en cuenta la mayor cantidad de variables ya que la corticosterona o el cortisol pueden en algunos casos facilitar la agresión y en otros casos inhibirla (Haller, Millar & Van de Schraaf, 2000).

Experimentos realizados con primates han encontrado que los individuos dominantes muestran

menores niveles de cortisol, el cual ante situaciones desafiantes responde más rápidamente y con mayor intensidad en comparación con sujetos subordinados. Adicionalmente, los machos que están en posiciones más altas en la jerarquía y están seguros de su superioridad muestran bajos niveles de cortisol en reposo, mientras que los machos inseguros que ven amenazada su posición de forma constante muestran niveles de cortisol más altos (Sapolsky, 1990).

Estudios en los que se seleccionaron personas con trastorno antisocial de la conducta e historial infantil de comportamientos violentos reincidentes en la edad adulta mostraron una menor liberación de glucocorticoides a nivel basal, hecho que ha sugerido la posibilidad de considerar los bajos niveles de cortisol en la infancia como un factor de riesgo para el desarrollo del comportamiento agresivo (Ramírez, 2000). Adicionalmente, se ha descrito que los brotes de agresión episódica asociados con los trastornos de pánico o al trastorno afectivo bipolar, podrían correlacionarse con las variaciones ultradianas de liberación de glucocorticoides. Finalmente, al estudiarse la relación entre glucocorticoides y Testosterona, cuando un individuo muestra en conjunto mayores niveles de Testosterona y menores niveles de glucocorticoides, tiende a presentar agresiones de mayor magnitud, razón por la cual se ha planteado estas variaciones como marcadores para la agresión.

Conclusión

El córtex prefrontal ha sido la estructura cerebral que mayormente se ha asociado con el control y planificación del comportamiento, el control inhibitorio y la supervisión de la respuesta emocional, razón por la cual se espera que las lesiones en esta región influyan en la reducción del umbral para el inicio o la intensidad de la respuesta agresiva. Así mismo, lesiones observadas a través de métodos de neuroimagen en los circuitos

relacionados entre regiones orbitofrontales y límbicas, muestran una reducción de volumen de núcleos amigdalinos e hipocampales a nivel subcortical o en la sustancia gris de la corteza de personas con historial de agresión, evidenciando que el fenómeno de la agresión implica múltiples regiones cerebrales interconectadas, por lo que no puede atribuirse esta conducta a un conjunto de regiones cerebrales de forma aislada sino que es preciso analizar la conducta agresiva como un fenómeno complejo que implica conexiones funcionales excitatorias e inhibitorias entre distintas regiones corticales y subcorticales .

A nivel comportamental, se ha demostrado que en las pruebas neuropsicológicas que evalúan las funciones ejecutivas las personas agresivas tienden a generar respuestas más impulsivas, correr mayores riesgos o perseverar en sus respuestas en relación con sujetos control. Sin embargo, aunque pueden interpretarse estos resultados como un factor de riesgo en la génesis de la conducta agresiva, no determinan su desarrollo, por lo tanto el grado de predictibilidad de estos test es bajo, razón por la cual se precisa la construcción de instrumentos neuropsicológicos específicos para la evaluación de la agresión (ya que los empleados hasta el momento son estrictamente clínicos), que logren integrar cualidades funcionales cortico-subcorticales propias de los sujetos con estas características.

A nivel molecular la 5-HT ha sido el principal sistema neurotransmisor estudiado, asociando las bajas concentraciones de este neurotransmisor con la respuesta agresiva. Sin embargo, se ha demostrado en modelos animales que el aumento en la sensibilidad de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} influyen directamente sobre la actividad de las células serotoninérgicas, predisponiendo al individuo a responder de forma agresiva, aun cuando las concentraciones del neurotransmisor son altas. Lo anterior sugiere la necesidad de analizar el papel de la experiencia e historia de vida del individuo, relacionando variables ambientales y genéticas que puedan modificar

estructuralmente la expresión y sensibilidad de los receptores serotoninérgicos, y la forma cómo este sistema interactúa con otros sistemas neurotransmisores de forma directa e indirecta.

En conclusión, la información recolectada evidencia que de forma aislada aumentos o disminuciones de la neurotransmisión, fenómenos de “up regulation” o “down regulation” y cambios en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos, noradrenérgicos, GABAérgicos, glutamatérgicos y serotoninérgicos, causados por la actividad directa de las células, en respuesta a las experiencias o mediado indirectamente por el estrés o la actividad hormonal, se tiene sobre la mesa una cantidad significativa de variables influyen en la génesis y mantenimiento de la respuesta agresiva. Por tanto, es preciso aumentar la cantidad de estudios que establezcan interacciones entre los diferentes sistemas neurotransmisores y permitan visualizar el fenómeno de la agresión desde una perspectiva global. Además, si se entiende al organismo como un sistema, donde existe una interdependencia entre cada uno de sus componentes para su adecuado funcionamiento, las relaciones bidireccionales entre el sistema endocrino y el sistema nervioso central en el tema de la agresión hasta ahora comienzan a visualizarse. Los aumentos de Testosterona correlacionan positivamente con la agresión, pero a nivel central dichos aumentos generan cambios en la estructura celular, lo que a su vez repercute en la función sináptica. Lograr comprender los efectos directos e indirectos de los andrógenos y estrógenos sobre las neuronas y sistemas de neurotransmisión (y viceversa) sobre la conducta agresiva será el reto de los próximos años.

Agradecimientos

A Fernando Cárdenas, Director del Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de La Universidad de Los Andes por la formación y orientación en el proyecto de investigación desarrollado por el autor que analiza el papel del

estrés en la expresión del receptor 5-HT_{2A} y su relación con la agresión.

REFERENCIAS

- Alcázar-Córcoles, M. A., Verdejo-García, A., Bouso-Saiz, J. C. & Bezos-Saldaña, L. (2010). Neuropsicología de la agresión impulsiva. *Revista de Neurología*, 50, 291-299.
- Alcázar, M., Verdejo, A. & Bouso, J. (2008). La neuropsicología forense ante el reto de la relación entre cognición y emoción en psicopatía. *Revista Neurología*, 47(11), 607-612.
- Archer, J. (2009). The nature of human Aggression. *International Journal of Law and Psychiatry*, 32, 202-208.
- Arnedo, M., Bembibre, J. & Triviño, M. (2012). *Neuropsicología a través de casos clínicos*. Madrid, España: Médica Panamericana.
- Bechara, A. & Damasio, A. (2005). The somatic marker hypothesis: a neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, 52, 336-372.
- Batrinós, M. (2012). Testosterone and aggressive behavior in man. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10(3), 563-568.
- Calzada, A. (2007). Aproximación a los correlatos biológicos de la agresividad y la violencia humana. *Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, 40(4), 114-121.
- Carranza, J. (2010). *Etología: introducción a las ciencias del comportamiento*. Cáceres, España: Servicio de publicaciones Universidad de Extremadura.
- Cardinali, D. (2007). *Neurociencia aplicada*. Argentina: Médica panamericana.
- Carlson, N. (2007). *Fisiología de la conducta*. España: Pearson editores.
- Cornet, J., De Kogel, H., Ninkam, L., Raine, A. & Van der Laan, H. (2013). Neurobiological Factors as Predictors of Cognitive-Behavioral Therapy Outcome in Individuals With Antisocial Behavior: A Review of the Literature. *International journal of offender therapy and comparative criminology*, 20(10), 1-18.
- De Almeida, R., Ferrari, P., Parmigiani, S. & Miczek, K. (2005). Escalated aggressive behavior: Dopamine, serotonin and GABA. *European Journal of Pharmacology*, 526, 51-64.
- Duke, A. & Bell, R. (2013). Revisiting the Serotonin-Aggression Relation in Humans: A Meta-Analysis. *Psychological Bulletin*, 139(5), 1148-1172.
- Echeburúa, E. (1998). *Personalidades violentas*. Madrid: Pirámide.
- Ferrari, P., Van Erp, M., Tornatzky, W. & Miczek, K. (2003). Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 17(2), 371-378.
- Haller, J., Millar, S. & Van de Schraaf, J. (2000). The active phase related increase in corticosterone and aggression are linked. *Journal of Neuroendocrinology*, 12(5), 431-436.
- Lesch, P. & Merschdorf, U. (2000). Impulsivity, aggression and serotonin: A molecular psychobiological perspective. *Behavioral Sciences and the Law*, 18(5), 581-604.
- Marino, D., Bourdelat, N., Cameron, L. & Weinschenker, D. (2005). Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice. *Behavioral Brain Research*, 161, 197-203.
- Miczek, A., De Almeida, M., Kravitz, A., Rissman, F. De Boer, F. & Raine, A. (2007). Neurobiology of escalated aggression and violence. *Journal of Neuroscience*, 44(44), 11803-11806.
- Miczek, A., Fish, W. & De Bold, J. (2007). Neurosteroids, GABA A receptors, and escalated aggressive behavior. *Hormones and Behavior*, 44(3), 242-257.

- Miller, B. & Cummings, J. (2007). *The Human Frontal Lobes. Functions and disorders*. New York: The Guilford Press.
- Monroe, R. (1978). Brain dysfunction in aggressive criminals. Lexington, D. C.: Health and Company.
- Moya, L. (2004). Bases neurales de la violencia humana. *Revista Neurología*, 38(11), 1067-1075.
- Moya, L. & Serrano, A. (2009). Relación entre Testosterona y violencia en adultos: estado actual de la cuestión. *Revista electrónica de motivación y emoción*, 12, 32-33.
- Moya, L., Herrero, N. & Bernal, C. (2010). Bases neuronales de la empatía. *Revista Neurología*, 50, 89-100.
- Moya, L. (2010). *Psicobiología de la violencia*. España: Editorial Pirámide.
- Navas-Collado, E. & Muñoz-García, J. (2004). Síndrome disejecutivo en la psicopatía. *Revista Neurología*, 38(6), 582-590.
- Nelson, J. & Chiavegatto, S. (2011). Molecular basis of aggression. *Trends in Neurosciences*, 24(12), 713-719.
- Niehoff, D. (2000). *Biología de la violencia*. Barcelona: Ariel.
- Oberman, L., Pineda, J. & Ramachandran, V. (2007). The human mirror neuron system: a link between action observation and social skills. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2, 62-66.
- Olweus, D., Mattsson, A., Schalling, D. & Low, H. (1980). Testosterone, aggression, physical, and personality dimensions in normal adolescent males: a causal analysis. *Psychosomatic Medicine*, 50, 261-272.
- Pérez, M. (2010). *Manual de Neuropsicología Clínica*. España: Pirámide.
- Pinel, J. (2007). *Biopsicología*. México: Pearson.
- Portellano, J. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. España: Pearson.
- Purves, D. (2004). *Neuroscience*. Third Edition. Sinauer Associates, Inc. U.S.A.: Publishers Sunderland, Massachusetts.
- Raine, A., Buchsbaum, M., Stanley, J., Lottenberg, S., Abel, L. & Stoddard, J. (1994). Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murders. *Biological Psychiatry*, 36, 365-373.
- Raine, A., Stoddard, J., Bihrlé, S. & Buchsbaum, M. (1998). Prefrontal glucose deficits in murderers lacking psychosocial deprivation. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 11, 1-7.
- Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, S., LaCasse, L. & Colletti, P. (2000). Reduced prefrontal grey matter volumen and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57, 19-27.
- Raine, A. & Sanmartin, J. (2008). *Violencia y psicopatía*. Barcelona: Ariel.
- Ramírez, J. (2000). *Agresión. Un enfoque psicobiológico*. Valencia España: Promolibro.
- Ramírez, J. (2003). Hormones and aggression in childhood and adolescence. *Aggression and violent behavior*, 08, 621-644.
- Rebollo-Mesa, I., Polderman, T. & Moya-Albiol, L. (2010). Genética de la violencia humana. *Revista de Neurología*, 50, 533-40.
- Rodríguez, M., Chu, R., Caron, M. & Wetsel, C. (2004). Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice. *Behavioral Brain Research*, 148, 185-158.
- Ross, C., French, J. & Petera, K. (2004). Intensity of aggressive interactions modulates testosterone in male marmosets. *Physiology and Behavior*, 83, 437-445.
- Sapolsky, R. (1990). Adrenocortical function, social Rank and personality among wild bonobos. *Biological Psychiatry*, 28(10), 862-878.
- Siegel, A., Roelijn, A., Gregg, R. & Kruk, M. (1999). Neuropharmacology of brain-stimulation evoked aggression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 359-289.

- Scorlakes, M. & Rissman, F. (2003). Aggression in male mice lacking functional estrogen receptor alpha. *Behavioral neuroscience*, 117, 38-45.
- Sustková-Fiserová, M., Vávrová, J. & Krsiak, M. (2009). Brain levels of GABA, glutamate and aspartate in sociable, aggressive and timid mice: an in vivo microdialysis study. *Neuroendocrinology*, 30, 79-84.
- Támara, M., Silva, M., Padilla, J. & Ariza, K. (2011). *Caracterización y perfilación criminológica y penitenciaria de la población condenada y privada de la libertad en los establecimientos de reclusión del INPEC y propuesta para el direccionamiento del tratamiento penitenciario en Colombia*. INPEC. Consultado en julio de 2013. Disponible en www.inpec.gov.co/portal/pls/portal/!PORTAL.wwwpob_page.show%3F_docname%3D2893094.PDF+&cd=5&hl=es&ct=clnk&gl=co&client=firefox-a
- Támara, M. (2012). *El tratamiento penitenciario en Colombia y el contexto internacional*. Evento: Congreso Nacional de Psicología Jurídica. Colombia.
-

