

## **BIOQUÍMICA DE LA AGRESIÓN**

Jesús Martín Ramírez<sup>1</sup>

*Departamento de Psicobiología. Universidad Complutense de Madrid*

### **Resumen**

Con el creciente conocimiento de la bioquímica, observamos un progreso en las relaciones entre la conducta y los cambios bioquímicos del organismo. En concreto, en el equilibrio entre activación e inhibición de la agresión intervienen distintas sustancias químicas, conocidas como neuroreguladores -neurotransmisores y hormonas-, con importantes implicaciones prácticas en el diagnóstico y tratamiento de la violencia y de otros desórdenes psíquicos. Hoy día se consideran los procesos fisiológicos no solo como posibles causas, sino también como eventuales consecuencias de la conducta, en una perspectiva multidireccional, según la cual toda pauta comportamental está modulada por más de una sustancia química en compleja interacción mutua. En el presente artículo analizamos cómo interactúa la agresión con dos de los tipos más interesantes de neuroreguladores, a saber: las hormonas, con especial dedicación a las sexuales y a las suprarrenales, y los neurotransmisores, en especial la serotonina. Concluiremos con unas breves especulaciones sobre hacia dónde transcurrirá la psicofarmacología de la agresión en el futuro.

**PALABRAS CLAVE:** Agresión, bioquímica, neurotransmisores, hormonas.

### **Abstract**

With the growing knowledge of biochemistry, we observe that in the balance between activation and inhibition of aggression intervene several chemical substances, known as neuroregulators -neurotransmitters and hormones-, with important implications in the diagnostic and treatment of violence and other psychic disorders. According to a multidirectional perspective, physiological processes are considered not only as possible causes, but also as eventual consequences of aggression: any behavioural pattern is modulated by more than one chemical substance, in complex interaction. The present paper analyze the interaction of aggression with two of the more interesting types of neuroregulators: hormones, giving special consideration to sexual and suprarenal hormones, and neurotransmitters, specially serotonin. We conclude with a short speculation about the future of psychopharmacology of aggression.

**KEY WORDS:** Aggression, biochemistry, neurotransmitters, hormones.

---

<sup>1</sup> Grupo de Investigación sobre Neuropsicopedagogía de la Agresión, Instituto de Estudios Biofuncionales.  
*Correspondencia:* J.Martín Ramírez. Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Campus de Somosaguas, 28223, Madrid.

## Introducción

El "problema esencial" de la psicología, escribía W. James en el lejano 1899, consiste en la búsqueda de la naturaleza y origen de las dinámicas de la conducta, descrita como "a stream, a sucession of states, or waves, or fields (or whatever you please to all them), of knowledge, of feeling, of desire, of deliberation...". Desde entonces, esta búsqueda, a través de caminos muy diversos, ha llevado a los científicos a estar cada vez más seguros que, en último grado, esa naturaleza y origen de la conducta ha de encontrarse, como dice FJ Ayala, en las secuencias de los aminoácidos en sus proteínas. De ahí que, con el creciente conocimiento de la bioquímica, observemos un progreso en las relaciones entre la conducta y los cambios bioquímicos del organismo, con especial atención a: la dinámica molar de los sistemas enzimáticos; a los hechos moleculares de los que provienen dichos sistemas; y a la acción de factores de crecimiento nervioso. Esto último resulta de particular importancia, dada la probable influencia de su investigación sobre el conocimiento psicológico del aprendizaje y la memoria. Es tal la irrupción de la bioquímica en la psicología actual que hoy día no puede concebirse ésta sin un previo conocimiento de la química de la vida.

Y esto mismo, obviamente, acontece con la conducta agresiva. Las estructuras nerviosas participan en el equilibrio entre activación e inhibición de la agresión mediante distintas sustancias químicas, conocidas como *neurorreguladores* (Siegel, 1997). Durante los últimos años estamos asistiendo a un desarrollo especial de su conocimiento. Estas sustancias químicas fundamentan la actividad mental y, en consecuencia, muchos aspectos de una eventual alteración comportamental pueden estar ocasionados por perturbaciones en la neurotransmisión. De ahí la importancia del estudio funcional de neurotransmisores y hormonas, máxime dadas sus implicaciones prácticas en el diagnóstico y tratamiento de la violencia y otros desórdenes psíquicos. Este enfoque concede una gran importancia al posible influjo del ambiente y de la experiencia sobre los propios neurorreguladores.

En el cerebro se han podido identificar diversos engranajes dedicados a modular el equilibrio entre activación e inhibición de la agresión mediante sustancias químicas muy variadas (Avis, 1974; Leshner, 1978; Krsiak, Sulkova, Donat, Dlohozkova, Kosar, Masek, 1981; Skolnick, Reed, Paul, 1985; Eichelman, 1987). Los planteamientos simplificados iniciales pretendían relacionar cada conducta específica con la actividad de transmisores químicos particulares en regiones cerebrales concretas. Los diferentes tipos de agresión diferirían en su substrato neuroquímico, al igual que lo hacen en el neuroanatómico (Ramírez, Nakaya y Hubu, 1980). Se llegó incluso a conocer a la serotonina como la 'neurohormona de la civilización', dado su eventual papel en la agresión y en la conducta sexual.

Estudios más recientes sobre las bases neuroquímicas de las conductas agresivas rechazan estos planteamientos trivializadores. Hoy día se acepta lo que se conoce como teoría de modelos de *neuromodulación múltiple*, según la cual incluso las pautas

comportamentales más sencillas están bajo un complejo control neurohormonal e influidas por más de una sustancia química en compleja interacción mutua. Parece improbable, por tanto, que una única sustancia química sea la responsable del desencadenamiento o modulación de la agresión. Las diferentes sustancias no actúan en solitario, sino que en cualquier conducta muestran una compleja interacción entre sí. No solo participa más de uno en cualquier conducta, sino que diferentes neurotransmisores, neuromoduladores u hormonas contribuyen al control de las acciones de cada neurotransmisor. Así, por seguir con el mismo ejemplo citado en el párrafo anterior, un deficiente recambio de serotonina acarrearía alteraciones no sólo en el umbral de irritabilidad, sino en la regulación del metabolismo de la glucosa y en los ciclos de actividad/sueño a lo largo del día, entre otras funciones (Virkkunen y Linnoila, 1996). Más aún, el propio comportamiento agresivo puede influir también sobre la química del organismo.

Por tanto, no podemos medir la agresión en unidades de una única sustancia neuroquímica. Al igual que la neuroanatomía nos dice que debemos pensar en términos de circuitos, y no de centros, la neuroquímica nos enseña que hemos de aprender a pensar en términos de conversaciones, y no de órdenes. Aunque inicialmente se pensaba que la transmisión sináptica se efectuaba en una única dirección (emisión presináptica ->enlace sináptico-> terminación postsináptica), sin interrupciones por parte de la célula postsináptica, hoy día se defiende la idea de reciprocidad, según la cual la célula postsináptica, lejos de ser silenciosa y limitarse a absorber pasivamente los mensajes recibidos, responde a los mismos mediante mecanismos en *feed-back*, regulando la intensidad de la comunicación interneuronal (p.ej., rasgos tales como ritmo de activación, síntesis transmisora o número de receptores) a fin de mantener un equilibrio dinámico. El propio comportamiento produce cambios biológicos, en cómo se sintetizan los neurotransmisores, en cómo actúan los receptores o en cuáles son los genes que se expresan (Niehoff, 1999).

La reciprocidad es esencial tanto para comprender la neuroquímica del comportamiento, como para apreciar la dinámica interpersonal de la comunicación interneuronal: "en lugar de considerar sólo la biología como la causa del comportamiento, es también preciso considerar lo inverso, a saber, que el ser agresor o víctima es el suceso que pone en movimiento a los procesos neurobiológicos" (Mizcek y Thompson 1984).

Hasta hará aproximadamente un cuarto de siglo se pensaba que las únicas *hormonas* que participaban en la conducta agresiva eran las gonadales, y en especial los andrógenos, implicándoseles en una causalidad unidireccional. La mayoría de los estudios experimentales se limitaban a la testosterona en animales, como reguladora de la agresión entre machos. En contraste con los antiguos modelos que presentaban las hormonas como un determinante unidireccional de la estructura y funciones cerebrales, y especialmente del comportamiento, o viceversa, el comportamiento como un determinante unidireccional de las hormonas, los modelos actuales sugieren influjos recíprocos entre fisiología y conducta, con una estrategia integradora que comprendería un sistema mucho más complejo, en el que participarían varios sistemas hormonales, dentro de una *perspectiva multidireccional* que considera los procesos

fisiológicos no solo como posibles causas, sino también como eventuales consecuencia. Por ejemplo, el encontrar niveles elevados de testosterona en algunos adultos convictos de crímenes violentos y de conducta antisocial, pero no en jóvenes, podría indicar que el nivel elevado de testosterona sería una consecuencia, y no una causa de la conducta agresiva en adultos.

Esta relación bi-direccional, indirecta, entre las distintas hormonas y las diversas formas de agresión en las diferentes especies, se relacionaría entre sí mediante un intrincado *feed-back*, en el que podrían estar presentes también otros mediadores de los constructos psicológicos, tales como la cognición (por ejemplo, la percepción de los hechos), la emocionalidad, el contexto social (por ejemplo, una participación previa en delincuencia influiría sobre los niveles de testosterona) y la experiencia previa (por ejemplo, la experiencia acarrearía cambios fisiológicos, especialmente endocrinos, los cuáles, a su vez, podrían producir cambios comportamentales). Tampoco debe olvidarse que el comportamiento también puede afectar al funcionamiento fisiológico, y en concreto al neuroendocrino, como por ejemplo se ha visto en primates: experiencias sociales, estresores y demás desafíos ambientales afectarían los niveles y concentraciones hormonales. Los cambios hormonales, socio-ambientales y cognitivos característicos de la pubertad podrían potenciar la agresión dentro de unos complejos procesos biocomportamentales muy difíciles de explicar mediante el tradicional modelo 'una-hormona una-conducta'. Estudios en animales sugieren más bien que el comportamiento agresivo estaría mediado por una compleja interacción mutua de diversos sistemas hormonales: gonadales, con sistemas activadores independientes para los andrógenos y para los estrógenos; suprarrenales; hipotálamico-hipofisarios, o quizá incluso con la LH-RH, o con la melatonina (Ramírez y Delius, 1980).

Por lo que a los *neurotransmisores* se refiere, y dada esta mutua interdependencia entre los distintos sistemas neuronales y humorales, el hecho de observar un cambio en un neurotransmisor determinado no significa necesariamente que sea el responsable directo de los cambios igualmente observados en un tipo de conducta. Más aún, en el caso de la agresión, la valoración comportamental se complica aún más, al no reflejar una inducción motivacional unitaria y clara, ya que los actos agresivos pueden expresar pulsiones muy distintas entre sí (ira, ataque, defensa, predación...), desencadenándose ante incitaciones muy diferentes (impulsividad o premeditación) y por factores de lo más complejos, tanto de modo natural (por influjo genético o ambiental peculiares a cada sujeto) como artificial (Ramírez y Andreu, 2003, 2006). De ahí que no sorprenda el que, a pesar de que ciertos tipos de neurotransmisores pueden mostrar efectos diferenciales relativamente consistentes sobre tipos de comportamiento singulares, aún no se haya encontrado ninguna neuroamina o neuropéptido, ni un perfil o constelación de actividad neurotransmisora que sean específicamente 'agresivos', ningún fármaco que sirva para controlar etiológicamente toda forma de agresividad (Haefely, 1982, Bandler, McDougall y Dampney, 1986; Siever y Davis, 1991).

Otra dificultad que aún encuentra su estudio es que, aunque somos testigos de un avance considerable en la comprensión de los mecanismos de acción de sustancias neuroreguladoras, todavía es pronto para su aplicación a nivel terapéutico pues se necesitan estudios pormenorizados sobre los efectos comportamentales de fármacos que aporten información crítica sobre las unidades funcionales mediadoras de la conducta agresiva.

Tras estas consideraciones previas, limitaremos el presente artículo a mostrar cómo interactúa la agresión con dos de los tipos más interesantes de sustancias bioquímicas neuroreguladoras, a saber: las hormonas y los neurotransmisores. Empezaremos refiriéndonos a las hormonas sexuales, con especial dedicación a la testosterona como principal ejemplo de esteroides sexuales, y a las suprarrenales, entre otras. Luego, tras explicar en qué consisten los neurotransmisores, nos detendremos en aquellos más relacionados con la agresión, y en especial en la serotonina, para acabar dedicando unas breves palabras sobre otras sustancias que, aunque estrictamente no suelen incluirse entre los neurotransmisores, si parecen tener alguna relación con la agresión. Por fin, concluiremos con unas breves consideraciones sobre la futura psicofarmacología de la agresión.

### Andrógenos

Parece ser que las hormonas sexuales tienen un efecto directo sobre comportamientos específicos de cada sexo: los *andrógenos producen un aumento en el enfado y en la tendencia a la agresividad*, así como en la motivación sexual y en la excitabilidad en general, y en la capacidad visuo-espacial, mientras que deterioran la fluencia verbal. Por el contrario, la administración de estrógenos tiene justo los efectos opuestos.

Uno de los argumentos más utilizados en favor de la participación de la testosterona en la agresión consiste en el predominio de la agresión física en los machos de la mayoría de las especies animales. La concentración de testosterona determina el nivel de agresividad con tanta exactitud que en pájaros con roles sexuales cambiados, como las fojas, y en clanes de hienas, dominados por hembras, son éstas las que tienen un mayor nivel de testosterona en sangre.

En la especie humana también se han observado datos interesantes respecto a una eventual interacción entre agresividad y andrógenos. Por ejemplo, los hombres con niveles de testosterona demasiado elevados suelen ser más 'peleones'. Además, durante el desarrollo puberal se observa un fuerte aumento hormonal, principalmente en los sistemas hipotálamo-gonadal e hipotálamo-suprarrenal, que coincide ampliamente en el tiempo con un aumento del comportamiento agresivo (es entonces cuando aparece la 'lucha seria', llamada así para diferenciarse del 'juego de lucha', característico de etapas vitales tempranas y que suele desaparecer con la llegada de la edad adulta (Onyenkwere y Ramírez, 1993; 1994) y con esa indiscutible relación, de otro modo inexplicable quizás, entre las conductas agresiva y sexual. El comportamiento antisocial característico de muchos adolescentes está asociado con un

descenso de los esteroides gonadales y con un aumento de los andrógenos. También entonces, en la pubertad, debido al mencionado aumento de las hormonas sexuales, se hacen más frecuentes los trastornos emocionales (Ramírez, 2003).

Esta coincidencia explica las dificultades de muchos adolescentes varones que, a medida que se acercan al nivel adulto de testosterona, participan cada vez con mayor frecuencia en altercados entre sí así como la indiscutible relación, de otro modo inexplicable quizás, entre las conductas agresiva y sexual. Tampoco faltan casos de abusos de esteroides anabolizantes en humanos, especialmente entre deportistas de alta competición, que muestran efectos comportamentales contraproducentes, como, por ejemplo, alteraciones en el estado de ánimo y en la libido o en la irritabilidad. Todo lo dicho sugiere un efecto facilitador de los andrógenos sobre la agresión también en la especie humana.

También es sabido que la producción de testosterona va disminuyendo a lo largo de la edad adulta. Pues bien, este continuo descenso en el nivel de los andrógenos podría relacionarse no solo con el paralelo descenso de la agresividad a lo largo de la vida, sino incluso, inversamente, con el aumento del altruismo.

No obstante lo dicho, los resultados sobre la posible asociación entre testosterona y agresividad en humanos son aún muy controvertidos. Solo disponemos de meras concurrencias correlacionales acerca del eventual efecto de la testosterona sobre muchas de las diferencias observadas en la agresión humana, pero no de evidencias causales. Una extensa revisión meta-analítica de 240 trabajos, elaborada por John Archer en los años 90, confirmaba una correlación positiva global del 0'38 entre testosterona y agresión, si bien con una variación considerable en cuanto al tamaño de los efectos (por ejemplo,  $p > .05$  para el valor  $Q_w$ ) incluso entre jóvenes de edad y nivel educativo comparables. Por el contrario, otros estudios específicos hechos en jóvenes en plena pubertad (Halpern, Udry, Campbell y Suchindran, 1994), no encuentran asociación alguna. Las variaciones encontradas entre los distintos estudios podrían deberse a la combinación de alguna de las siguientes variables:

(i) Variables moderadoras: en estudios animales, el nivel previo de agresividad tiene un fuerte efecto moderador sobre el lazo causal entre testosterona y agresividad; aunque podría esperarse un efecto incluso más fuerte en humanos, los estudios hoy día disponibles aún no permiten afirmarlo; de ahí la conveniencia de analizar también la previa experiencia de agresión física y las expectativas sobre agresión.

(ii) Aunque la mayoría de las actuales investigaciones consideran la agresión como la variable psicológica más asociada con los niveles de testosterona, presumiendo que ambas son las más íntimamente relacionadas entre sí, hay estudios que sugieren la conveniencia de profundizar también en el estudio de otras variables psicológicas, que podrían resultar más relacionadas con la testosterona que la propia agresividad en sus distintas expresiones, tales como: impulsividad, asertividad, búsqueda de nuevas sensaciones (p.ej. los jóvenes suelen mostrar una mayor propensión hacia

acciones agresivas asociadas con características como tomar riesgos o buscar objetivos peligrosos), dominancia (p.ej., los de Richard Trembley con niños varones, encontrando una relación entre testosterona y dominancia) y miedo.

(iii) Consistentes con el rechazo de la hipótesis ‘una-hormona una-conducta’ convendría analizar también los niveles de otras variables hormonales, como el cortisol, pues se le supone relacionado con la agresión mediante su interacción con la testosterona.

La *testosterona masculiniza* el cuerpo... y la mente. Sin testosterona, el organismo permanecerá con características sexuales femeninas, sean cuales fueren sus genes. Hombres que han sido expuestos a menos testosterona durante su desarrollo embrionario -por ejemplo, los hijos de madres diabéticas que toman hormonas femeninas durante el embarazo- suelen ser tímidos, indecisos y afeminados. Los eunucos, que tienen menos testosterona de lo normal en varones, se caracterizan igualmente por una clara feminidad en su apariencia y actitud. Y, por el contrario, muchas mujeres cuyas madres recibieron progesterona durante el embarazo para evitar abortos, después se describían a sí mismas como ‘marimachos’. También existe una anomalía genética conocida como síndrome de Turner, caracterizada por mujeres que nacen sin ovarios y con menos testosterona de lo normal, y que muestran un comportamiento exageradamente femenino.

La testosterona fomentaría la agresividad mediante varios mecanismos diferentes: 1) una vía sensitiva a los andrógenos: (aunque pueden utilizarla adultos de ambos sexos, hay un dimorfismo sexual relativo en cuanto a la sensibilidad del tejido al que se dirige); 2) una vía sensitiva a los estrógenos (hay un dimorfismo sexual absoluto en cuanto a la capacidad de respuesta a la propiedad activadora de la agresión de los estrógenos); y 3) una combinación de ambas (la vía funcional estará determinada por el genotipo).

Conviene añadir que la experiencia social, por su parte, también influye en su nivel hormonal, al menos a corto plazo. En los macacos, por ejemplo, la mera presencia de hembras en estro eleva el nivel de testosterona en machos, independientemente de que empiecen o no a cortejarse sexualmente. Y en la especie humana, se ha observado que el estrés puede disminuir el nivel de andrógenos en hombres, mientras que un estado de ánimo positivo y el éxito puede aumentarlo; así se explica el aumento del nivel de testosterona tras una victoria deportiva, especialmente si se sienten satisfechos con su rendimiento.

¿Y qué decir, por último, de los propios testículos, donde radican las glándulas productoras de la testosterona? Estudiando simios, Roger Short (1979), notó una mayor poligamia entre las hembras en aquellas especies con mayores testículos (mientras que los chimpancés tienen testículos gigantes, los de los gorilas son minúsculos: pesan cuatro veces menos que los de los chimpancés, a pesar de que su cuerpo es cuatro veces mayor); y Karen Strier intentó explicar la virtual ausencia de agresión en muriquis machos (el equivalente del gorila de montaña entre los simios del Nuevo Mundo), cuyos testículos son enormes, como

una combinación de forrajear por separado y relaciones igualitarias entre individuos de ambos sexos. La competición sexual habría pasado, de una competición directa sobre la hembra con la que copular, a la producción de suficiente cantidad de esperma para ganar su fertilización. Si pudiera aplicarse esta explicación a nuestra especie, el problema de la violencia humana podría haberse resuelto con solo proporcionar a los hombres mayores testículos. Desgraciadamente la biología humana es completamente diferente: junto a un temperamento bastante combativo, incluye también poderosos frenos y equilibrios sobre lo que conviene hacer cada situación. No tenemos más remedio que actuar dentro de nuestra dotación biológica, no exenta de limitaciones.

En conclusión, la testosterona, el andrógeno más característico, parece tener un efecto potenciador de la agresión. Pero mientras que unos sugieren un posible influjo indirecto (afectaría a una mayor competitividad y deseo de control sobre otros), pudiendo expresarse agresivamente en determinadas circunstancias, según otros las diferencias sexuales se deberían no tanto al nivel hormonal, cuanto a la historia psicosocial del individuo. En la actualidad se tiende a descartar la idea de que el nivel de agresividad moderaría la relación testosterona-agresión.

### **Estrógenos**

Los efectos *de los estrógenos son completamente opuestos* a los de los andrógenos. El ejemplo característico de la íntima relación entre estrógenos y agresión es el conocido como *síndrome premenstrual*, sufrido por muchas mujeres durante la semana previa a la menstruación. Fisiológicamente, está causado por una caída drástica del nivel de progesterona, y su sintomatología típica se caracteriza por: a) molestias físicas, entre las que destacan una hinchazón abdominal e hipersensibilidad al dolor, sobre todo mamario y cefálico; b) malestar emocional, con gran susceptibilidad a responder emocionalmente ante cualquier acontecimiento negativo de la vida cotidiana; y c) cambios en el humor, con aumento del enfado y la irritabilidad. Sin descartar otros posibles factores coadyuvantes, psicológicos y culturales, los bajos niveles de progesterona parecen influir en el aumento de la irritabilidad característico del síndrome premenstrual; de hecho, tales síntomas a menudo se alivian con suplementos de progesterona.

Estudios observacionales de chicas en edad prepuberal (9 a 14 años) muestran un comportamiento agresivo similar al de los chicos de su edad, con una relación positiva entre altos niveles de agresión y altos niveles de estrógenos; y con bajo nivel de conducta agresiva entre quienes tienen baja la testosterona. Sin embargo, con la llegada de la pubertad asistimos a una transformación fisiológica: el aumento de la cantidad de hormonas gonadales se acompaña de la aparición de la menstruación y del crecimiento corporal, todo ello en íntima relación con cambios estructurales en el cerebro que, a su vez, fomentan una serie de transformaciones en su comportamiento social. Así, aunque las chicas siguen siendo capaces de agredir físicamente, como hacían a edades más tempranas, preferirán ‘esconder’ su

agresividad, actuando indirectamente, mediante lo que podríamos llamar *sabotage* social, quizá por sentir una cierta desaprobación social de dicha conducta. Esto explicaría las frecuentes inconsistencias entre los resultados aportados por auto-evaluación (predominantemente sentimientos agresivos) y por observación por parte de sus compañeros (expresión conductual). Estos últimos valores suelen ser inferiores, en cuanto que la expresión indirecta de su agresividad suele pasar inadvertida por otros individuos no pertenecientes a su círculo íntimo. Solo añadir que la redirección de su enfado hacia adentro, fomenta la pasividad, la dependencia, una baja auto-estima, e incluso depresión, síntomas todos ellos frecuentes entre chicas adolescentes (Ramírez, 2003).

### Hormonas Suprarrenales

Además de las hormonas gonadales, en la agresividad influirían también hormonas del eje hipófiso-suprarrenal: la corteza suprarrenal, mediante la corticosterona y la ACTH, al estimular la secreción de cortisol, y la médula suprarrenal mediante dos catecolaminas: la adrenalina y la noradrenalina.

Aunque la corteza suprarrenal suele asociarse más bien con el estrés crónico del organismo mediante el cortisol, durante estrés agudo el CRF (factor regulador de ACTH, producido en el hipotálamo y almacenado en la neurohipófisis) también estimularía la liberación hipofisaria de ACTH, la cual, a través del l.c.r. participaría en estados de ánimo y acciones, haciendo que las glándulas suprarrenales liberen cortisol en cuestión de minutos. Entonces, el cortisol plasmático informaría en *feed-back* al hipotálamo, produciendo un cese en la liberación de CRF y últimamente en la del propio cortisol. De esta manera, las hormonas corticosuprarrenales estarían asociadas también a la agresividad: *la corticosterona la aumentaría a corto plazo y la ACTH la disminuiría a largo plazo*, al estimular la secreción de cortisol, la 'hormona del estrés y de la depresión.

La principal función del *cortisol* consiste en controlar el estrés biológico mediante la terminación de las reacciones defensivas nerviosas previamente activadas por el estrés. De ahí que aumente en subordinados, pues son los que están más estresados, y que sus altos niveles se hayan utilizado tradicionalmente como prueba de estrés y de depresión. También hay hipercortisolismo en situaciones de separación social, así como en casos de ansiedad fóbica y durante situaciones psicosociales de tipo particularmente exigente, como aquellas que resultan atemorizantes, desagradables y novedosas, mientras que, por el contrario, tiende a disminuir en situaciones familiares y en aquellas personas más competentes y con mayor experiencia. No obstante, el hecho de que el síndrome de estrés postraumático (Ramírez, 2001) suele acompañarse de bajos niveles de colesterol sugiere que este bajo nivel de cortisol pueda representar otro tipo, aunque atípico, de respuesta al estrés. Por lo que respecta al tema de la agresión, los hombres antisociales y con violencia crónica suelen mostrar niveles bajos de cortisol.

Durante la reacción de emergencia, la médula suprarrenal liberará en sangre dos *catecolaminas*: *adrenalina* y *noradrenalina*. La inyección de adrenalina estimula la activación del SNS (aumento de los ritmos cardíaco y respiratorio, dilatación pupilar, y piloerección), y produce un estado emocional. Según algunos, este estado emocional será inespecífico, dependiendo su expresión (euforia o enfado) de las circunstancias interpretadas por cada individuo; según otros, sin embargo, existiría correlación positiva entre la excreción de adrenalina y un buen ajuste social y personal y, por el contrario, correlación negativa entre la excreción de adrenalina y el comportamiento antisocial (interpretan la hiperactividad como una combinación de falta de capacidad de concentración y agitación motora).

También se ha observado la excreción en orina de metabolitos de adrenalina y de noradrenalina bajo circunstancias emocionales muy variadas, aunque la liberación de noradrenalina exigiría un mayor nivel de activación. Cada una podría tener funciones distintas: la adrenalina se asociaría al miedo, y noradrenalina al enfado. De ahí que haya mayor nivel de noradrenalina en especies depredadoras, como los leones, mientras que abunda la adrenalina en otras más pacíficas, como los conejos.

### **Otras Hormonas Relacionadas con la Agresividad**

Aunque algunas hormonas gonadales y suprarrenales afectan a la agresividad durante el embarazo, y particularmente a la conocida como 'agresión materna', su modulación durante la lactancia correspondería a la *prolactina*, una hormona hipofisaria, dominante en el orgasmo y necesaria para la secreción láctica. También se ha observado en enfermos por abuso de drogas, que las respuestas de la prolactina a la d.l.-fenfluramina estaban correlacionadas positivamente con la agresión y la impulsividad.

Otra hormona hipofisaria también relacionada con la agresión es la conocida como antidiurética o *vasopresina*. Midiendo su presencia en el l.c.r. de pacientes con agresividad impulsiva, se ha encontrado: a) una correlación positiva entre vasopresina y agresión; b) una correlación inversa entre la respuesta serotoninérgica y agresión; y c) una correlación inversa entre la respuesta serotoninérgica y vasopresina. Como hipótesis, por tanto, podría sugerirse que un receptor antagonista de la vasopresina tendría efectos antiagresivos.

Por último, la *melatonina* (una indolamina, derivada de la serotonina y en último término del triptófano aportado por la dieta, producida por la glándula pineal) podría intervenir también en los estados de ánimo, y consecuentemente en la agresividad, aunque su función mejor conocida sea la regulación de los ritmos circadianos, siendo crítica para el ritmo reproductor en particular, al participar en la producción de células sexuales: los ciclos gonadales estacionales podrían estar controlados por la melatonina, pues varían con los ciclos circunuales de luz. También tendría algo que ver con la regulación del sueño: al someternos a un exceso de luz (sumada la luz artificial a la natural del día) su periodo de secreción sería relativamente corto, y dormiríamos menos de lo necesario, aumentando la somnolencia y reduciéndose la capacidad de alerta. Dado que la longitud de la luz del día es variable a lo

largo de las distintas estaciones, el afecto humano podría relacionarse igualmente con la melatonina: ésta intervendría en los estados de ánimo y en los desórdenes afectivos, de carácter claramente estacional, como lo muestra la abundancia de éstos en durante los meses más oscuros del año. La melatonina, por tanto, podría desencadenar trastornos de conducta y, muy especialmente, cambios bruscos de humor, al incrementar la cantidad de unos compuestos similares a los neurotransmisores.

### Neurotransmisores

El cerebro actúa gracias a la comunicación entre millones de células, llamadas neuronas. Esta comunicación se lleva a cabo mediante una serie de moléculas denominadas neurotransmisores, por ser las responsables de transmitir la información correspondiente. En breves palabras, los neurotransmisores son mensajeros químicos almacenados en las vesículas sinápticas de una neurona, los cuáles, tras su liberación, se dirigen a otra sobre la que influyen para que se lleve a cabo una reacción química determinada. En concreto, los potenciales de acción conducen las mencionadas vesículas a lo largo del axón neuronal hasta llegar a la membrana presináptica, desde la que, en un proceso llamado exocitosis, se lanzan a la hendidura sináptica que separa dos neuronas, la atraviesan y, una vez llegados a la membrana postsináptica, se encajan en los receptores correspondientes y, a través de canales iónicos, desencadenan una corriente excitadora o inhibidora, depolarizando o hiperpolarizando la nueva neurona, respectivamente. Si la depolarización alcanza un determinado umbral, se propagará un potencial de acción por la nueva neurona. Los neurotransmisores controlan las principales funciones del organismo, incluyendo movimientos, respuestas emocionales y la capacidad física de experimentar placer y dolor.

*¿Qué neurotransmisores se relacionan con la agresión?*

Se han identificado más de 50 tipos de neurotransmisores. Unos diez son pequeñas moléculas: acetilcolina, 5 aminas, y 3 ó 4 aminoácidos, purinas, (adenosina, ATP, GTP y sus derivados) y ácidos grasos. Otros son péptidos neuroactivos, tales como el neuropéptido Y, y hormonas, como la LH (hormona luteinizante). Hay incluso quienes también consideran neurotransmisores a los iones, como el zinc, y a los gases, como el óxido nítrico. Los más familiares al público en general son la serotonina, la noradrenalina, la dopamina la acetilcolina, y el GABA (ácido gamma aminobutírico), quizá debido a que están directamente relacionados con problemas de salud mental. Parece ser que su presencia en exceso o en defecto podría generar condiciones psiquiátricas tales como ansiedad, depresión, ADHD (hiperactividad) y otros desórdenes emocionales similares. En concreto, parece ampliamente aceptado que el descenso del nivel de serotonina y el aumento del de noradrenalina y dopamina están implicados en la etiología de agresión y violencia. Veamos cómo.

*Serotonina, una indolamina inhibidora de la agresión impulsiva:*

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es una monoamina sintetizada en las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central (SNC); en concreto, una indolamina. Es quizá el neurotransmisor más estudiado, debido a su participación en la regulación de numerosas e importantes funciones biológicas y psicológicas: control del apetito y de la temperatura, sueño, funciones cardiovasculares, contracción muscular, regulación endocrina, aprendizaje y memoria, pensamiento, estado de ánimo, incluyendo cómo nos sentimos a diario, comportamiento (incluyendo la libido sexual)... Pero sus efectos difieren. Por ejemplo, un exceso de serotonina causa relajación, sedación, y una disminución del impulso sexual. Y su déficit puede acarrear cambios permanentes en las funciones cerebrales, relacionándose principalmente con depresión, ansiedad, alteraciones del apetito, sensación de dolor... y agresión.

Se considera a la *serotonina como un inhibidor* de la mayoría de las formas de agresión, y predominantemente de la de carácter impulsivo: el aumento de la actividad serotoninérgica reduce la hostilidad y la impulsividad, mientras que, por el contrario, su disminución aumenta la frecuencia e intensidad de las reacciones agresivas y antisociales, más las de tipo impulsivo (explosivo e incontrolable) que las premeditadas (Randall, Mendoza y Ramírez, 1989; Mendoza, Mayogoitia, Mondragón y Randall, 1990; Onyenkwe, Mendoza y Ramírez, 1993a y 1993b). En concreto, nuestro grupo ha investigado el efecto de algunos serotoninérgicos, tales como la buspirona y la gespirona, en el desarrollo y en la conducta maternal en hamsters, utilizando técnicas etológicas que permiten observar su acción en situaciones lo más naturales posible.

La serotonina, fue identificada en 1948 en el suero sanguíneo como una sustancia vasoconstrictora, es decir, que aumentaba el tono de los vasos. Luego se observó que esa indolamina era idéntica a otra sustancia activa descubierta anteriormente en el aparato digestivo. Y posteriormente, en los sesenta, se descubrió su actividad cerebral, observándose que los niveles de serotonina y de sus productos de desecho era menores en los cerebros de los suicidas y en los pacientes que intentaban suicidarse que en los de otras personas que morían de cardiopatías; y que los sistemas serotoninérgicos de quienes han intentado suicidarse mostraban una mayor respuesta cuando dicho intento era reciente que cuando lo habían intentado bastante tiempo atrás. Basado en este hecho, Kevin M. Malone (1992) propuso la teoría de 'catarsis biológica', según la cual el acto de intentar suicidarse podía llevar a un individuo deprimido a sentirse mejor mediante un aumento de su actividad serotoninérgica. Baja concentración de serotonina estaría asociada con un aumento del riesgo de suicidios, violencia interpersonal no provocada y temprano alcoholismo.

La primera evidencia clara en favor de esta hipótesis en humanos fue aportada por Marie Asberg en 1976 (Asberg, Traksman y Thoern, 1976), al descubrir que en el curso de la depresión había una disfunción de los sistemas serotoninérgicos: el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los depresivos suicidas y de quienes intentaron reiteradamente suicidarse (la

agresión no siempre se dirige hacia otros; también puede desembocar en suicidios) y tenían carácter impulsivo (explosivo e incontrolable) y violento mostraba un nivel muy bajo de 5HIAA (ácido 5-hidroxi-indol-acético) [El 5HIAA es un producto de la degradación de la serotonina: cuanto mayor es su cantidad, mayor es la liberación de 5HT]. Numerosos estudios posteriores han confirmado estos hallazgos: hay una correlación entre la alteración del funcionamiento de los sistemas serotoninérgicos y varias formas de agresividad, traducida en comportamiento impulsivo, conducta antisocial, búsqueda de sensaciones fuertes y paso al acto hostil. En pirómanos, incendiarios impulsivos, así como en población carcelaria que ha cometido actos violentos impulsivos, en ausencia de premeditación, especialmente en recidivantes clasificados como personalidad 'antisocial' hay un nivel muy bajo de 5HIAA en el LCR, especialmente en la corteza y en el núcleo del rafe (una estructura muy implicada en el funcionamiento del sistema serotoninérgico (Ammar y Jouvent, 1995).

También se ha observado en animales: si se les da a elegir entre una pequeña recompensa, inmediatamente accesible, y otra mayor pero obtenible solo después de un cierto tiempo, los fármacos que aumentan la actividad serotoninérgica reducen la impulsividad y refuerzan la tolerancia a una situación de espera; por el contrario, los que producen una disminución serotoninérgica aumentan la frecuencia e intensidad de las reacciones agresivas y arriesgadas. Por ejemplo, Higley estudiando monos rhesus en libertad, en una isla, observó una asociación entre niveles bajos de 5-HIAA y comportamientos arriesgados, tales como agresión dirigida contra animales dominantes, o saltos demasiado largos entre árboles, imprudencias ambas que solían acarrear consecuencias negativas. De hecho, muchos murieron a consecuencia de ataques de machos mucho mayores (Higley et al., 1996). Esto sugiere que la ingestión de fármacos serotoninérgicos podría ayudar a calmar a quienes los tomen. Ahora bien, hay que ser prudente en su toma, pues, en cantidades excesivas, la serotonina podría causar otros desórdenes tales como anorexia, esquizofrenia, insomnio o depresión.

Craig Ferris (1996) ha observado en especies de lo más variadas (ratas, hamsters, y otros roedores llamados 'campañoles') que la serotonina interactúa con otro neurotransmisor, la vasopresina, en el control de la agresión. Sus observaciones muestran efectos opuestos entre sí: mientras que la serotonina inhibiría la actividad de las neuronas vasopresinérgicas, disminuyendo así el nivel de agresividad, la vasopresina la aumentaría. Parece que aquella inhibiría la actividad de las neuronas vesopresinérgicas, disminuyendo así el nivel de agresividad.

Algo similar parece ocurrir en la especie humana, tal como ha revelado Emil Coccaro en varones con alteraciones de la personalidad: la frecuencia de impulsos violentos con trastornos de personalidad e historial violento disminuía tras la administración de fluoxetina (el 'fármaco milagroso' de los años noventa, conocido como Prozac); ésta en realidad actuaría como inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Y lo mismo ocurría administrando fenfluramina, que libera serotonina y ésta, a su vez, prolactina: la concentración de prolactina en sangre se correlacionaba negativamente con las medidas de

agresión irritable e impulsiva, según el *Buss-Durkee Hostility Inventory*; Los pacientes más agresivos respondían atenuadamente a la fenfluramina, lo cual sugiere habían reducido la actividad serotoninérgica (Coccaro et al., 1989).

También se ha encontrado una correlación negativa entre los niveles de 5-HIAA en LCR y la conducta antisocial, en niños, con la subescala 'urgencia para actuar hostilmente' del *Hostility and Direction of Hostility Questionnaire*, en adultos normales, y con las medidas psicológicas de agresión, en pacientes psiquiátricos. Así pues, parece que los sujetos con tendencias más impulsivas y agresivas muestran un sistema serotoninérgico más débil y, por el contrario, un mayor nivel de vasopresina en el LCR. Como hipótesis, un antagonista de la vasopresina tendría efectos antiagresivos.

En resumen, el sistema serotoninérgico participaría en la inhibición de la agresión impulsiva: a mayor nivel serotoninérgico, menor comportamiento impulsivo. Y, por el contrario, su déficit, produciría una impulsividad motora, caracterizada por una respuesta rápida e imprecisa. *El déficit de serotonina, más que aumentar la agresión en sí, lo que produciría sería un menor control de la impulsividad.* Esto sugiere que la ingestión de fármacos serotoninérgicos podría ayudar a calmar y a controlar la impulsividad de quienes los tomen. Ahora bien, hay que ser prudente en su toma, pues, en cantidades excesivas, la serotonina podría causar otros desórdenes tales como anorexia, esquizofrenia, insomnio o depresión. Y, al menos como conjetura sería de esperar que si la serotonina sirve para inhibir, habría otros neurotransmisores (¿dopamina, noradrenalina, opiáceos?) para desencadenar dicha impulsividad.

#### *Deficiencias de MAO-A en violentos impulsivos.*

Un hallazgo de genética clínica, sin embargo, parece complicar esta conclusión. En 1993 Han Brunner et al. observó una proclividad a la violencia impulsiva en los varones de una familia holandesa con una mutación que daba inactividad del enzima *MAO-A* (monoamino oxidasa-A), el cual, entre otras funciones, desintegra mensajeros químicos reguladores de los estados de ánimo, y especialmente la serotonina. En medios de comunicación no especializados se presentó esta asociación como la revelación de la existencia de un 'gen para la agresión'. Sin embargo, en la discusión de este hecho, apenas se comentaba que la *MAO-A* desintegraba la serotonina, lo cual llevaba a deducir que los afectados de la mencionada familia en principio tendrían un nivel de serotonina excesivamente alto. Sin embargo no era así: ante la ausencia radical de *MAO-A* durante toda la vida, mecanismos neurales compensatorios llevaban a un recambio serotoninérgico claramente deficitario. Hay que puntualizar, además, que las deficiencias de *MAO-A* en poblaciones normativas ocurren únicamente en menos de 1/300 de los hombres. En cualquier caso, las anomalías serotoninérgicas por sí solas no serían un marcador suficientemente discriminativo para el disparo violento (Wallman, 1999).

*Las catecolaminas, sustancias activadoras de la agresión.*

La serotonina no es la única sustancia neuroquímica que influye en la agresión humana. Dado sus funciones tienen un carácter primariamente inhibitor de la conducta y controlador de la impulsividad, es de esperar que existan otras sustancias neuroquímicas relacionadas con su activación. Aunque aún no se conoce el posible papel concreto de las catecolaminas [uno de sus principales problemas radica en que la propia conducta agresiva influye sobre la dinámica de los sistemas catecolaminérgicos], sigue viva la idea de que dopamina y noradrenalina participarían como activadores en diversas formas de agresión.

La *dopamina* es uno de los neurotransmisores más importantes relacionados con la respuesta sexual humana: muestra un efecto significativo sobre el deseo sexual. Además, la elevación de sus niveles suele mejorar los estados de ánimo y alerta. Y, por el contrario, no pocos desórdenes psiquiátricos, particularmente la enfermedad de Parkinson así como desórdenes anímicos, suelen atribuirse a un desequilibrio de los niveles dopamínicos. El sistema dopaminérgico, en concreto, encargado de la gratificación interna del cerebro, tendría como lema "si te hace sentir bien, hazlo", actuaría mediando en los efectos reforzantes -la agresión sería uno de éstos- y psicomotores de los sistemas opioides (Svare, 1981, 1983; Cooper, 1991). De ahí el potente efecto antiagresivo tanto de antagonistas dopaminérgicos, como el haloperidol (Rodríguez-Arias, Minarro y Simon, 1997; Kudryavtseva, Lipina y Koryakina, 1999)), como de antagonistas opiáceos, como la naloxona y la naltresona (Lynch, Libby y Johnson, 1982; Puglisi-Allegra, Oliverio y Mandel, 1982).

Mucho antes de que conociéramos que el neurotransmisor *noradrenalina* (NA ó NE) podía jugar un cierto papel en la agresión humana, estudios animal ya nos habían indicado que la NA facilitaba la agresión. Así la estimulación amigdalina en el gato desencadena una reacción agresiva, asociada a una caída en los niveles de noradrenalina (Reiss, 1972). En humanos, diversos estudios preclínicos también han relacionado la agresividad con el sistema noradrenérgico. Por ejemplo, se ha observado aumento del nivel de 3-hidroxi-4-metoxifenilglicol (MHPG), un metabolito de la noradrenalina, en la orina de suicidas y de soldados con acentuado comportamiento agresivo (Brown y Mancini, 1991), mientras que, por el contrario, la administración de antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, como el propranolol, reduciría la conducta agresiva episódica (Gómez-Jarabo, 2000). En consecuencia, tratamientos con sustancias que aumentaban la función noradrenérgica (p.ej., los antidepressivos que se utilizaban antes de aparecer el Prozac) aumentaban igualmente la presión sanguínea y el ritmo cardíaco, causaban ansiedad, irritabilidad e insomnio, así como la agresión en individuos caracterizados por una agresividad impulsiva. Dado que sistema noradrenérgico participa en lucha y huida, resulta fácil comprender cómo el aumento de su función podría predisponer a una persona hacia una agresividad impulsiva. Encargado de la seguridad, su lema podría resumirse en: "mejor evitarlo que sentirlo". De ahí que, como dice Gray, el sistema noradrenérgico sea esencial para el sistema de inhibición del 'mal' comportamiento.

*Otros protagonistas en la modulación agresiva.*

Tampoco puede excluirse la eventual implicación de otros sistemas de neurotransmisores clásicos en la agresión, si bien los datos disponibles se reducen a experimentación animal. Solo digamos que:

1° el *sistema colinérgico parece aumentar la agresividad*: La acetilcolina, el primer neurotransmisor que se identificó, a principios del siglo pasado, tiene numerosas funciones en el sistema nervioso, participando en tareas tan variadas como el aprendizaje y la memoria o en la erección de los órganos genitales. También se ha observado, en investigación animal, que agentes parasimpaticomiméticos, como el carbacol, inducen conducta agresiva en gatos y ratas (Eichelman y Thoa, 1973; Eichelman, 1987).

2° Los *sistemas GABAérgicos* centrales, por el contrario, *influirían en la inhibición* de varios modelos de agresión: la concentración del ácido gamma-amino-butírico o de sus agonistas benzoacepínicos en el bulbo de la rata inhiben ciertas conductas agresivas, mientras que la inyección de su antagonista, picrotoxina, muestra el efecto contrario (Miczek y Barry, 1976; Mandel, Mack y Kempf, 1979 y Eichelman 1987).

3° También se han observado alteraciones de la conducta agresiva relacionadas con los *opioides* endógenos: la presencia de endorfinas en ratones derrotados produce una *analgesia duradera*, que a su vez se ve antagonizada por la naloxona (Miczek, 1983; Miczek y Thompson, 1984). Liberados en respuesta a la alarma automática producida por un ataque, sofocan las sensaciones de dolor permitiendo así que la víctima pueda escapar. La respuesta natural del cerebro tras la experiencia de violencia consiste en blindar al organismo ante cualquier dolor adicional, aunque esta analgesia puede llevar a la inmovilización, quedando petrificada la sensibilidad emocional.

4° La participación de los receptores glutamatérgicos en la transmisión sináptica y en la excitotoxicidad está bien establecida. Recientes evidencias muestran que los mecanismos glutamatérgicos también están presentes en una gran variedad de células non-neurales, tales como timocitos y linfocitos, induciendo cambios funcionales. El glutamato podría servir como agente señalizador entre los sistemas inmune y nervioso. Y no faltan incluso datos para postular la participación del *sistema glutamatérgico* y de otros sistemas de neuroregulación.

5° En 1994, Ted Dawson, de la John Hopkins University, publicó, con Solomon Snyder y otros, un artículo describiendo la anormal agresión letal en ratones carentes del gen responsable de la elaboración del *óxido nítrico*. Mientras que en ratones normales actuaría como un sistema de frenado neuronal, la supresión del gen responsable del mismo produciría un fallo en dicho sistema y, consecuentemente, los ratones genéticamente modificados se comportaban como si no comprendieran las reglas del comportamiento social (Heendricks, 1996). Este neurotransmisor gaseoso, inoloro e hidrosoluble, actúa como mensajero principalmente en regiones que favorecen la emoción, sería un importante mediador en los comportamientos agresivo y sexual (Dawson, Dawson y Snyder, 1994).

*Hacia una futura psicofarmacología antiagresiva selectiva*

Una de las principales tareas de la psicofarmacología consiste en comprender los procesos que permiten que las complejas interacciones moleculares se traduzcan en conductas. También es de particular interés el estudio de los factores que pueden influir en tales efectos: por ejemplo, la edad, la previa exposición a un fármaco, la genética, la nutrición y cualquier otra influencia ambiental, así como la dosis empleada, pues no siempre el efecto de un fármaco es lineal a la cantidad empleada (p.ej., mientras dosis moderadas de dopamina aumentarían la agresividad, dosis muy elevadas podrían calmarla); incluso, a veces, puede llegar a alterar la coordinación del rendimiento motor.

Un enfoque que se ha demostrado útil en la evaluación de la acción psicotrópica de los fármacos es la utilización del paradigma 'residente-intruso' (Andrade, Brain, Benton, Ramírez y Walmsly, 1998; Onyenkwe y Ramírez, 1993,1994). Los mismos fármacos tendrán efectos distintos según se apliquen al intruso o al residente. Así, p.ej., mientras que la agresividad del residente se ve disminuida tras administración tanto de ansiolíticos (clorodacepóxido), como de antipsicóticos (haloperidol) y antidepresivos (imipramina), por el contrario, caso de ser administrados al intruso, aumenta en el primer caso, pero no varía en los otros dos (Yoshimura, 1987)..

Centrándonos en la clínica humana, la mayoría de los psicofármacos muestran efectos similares ante dos síntomas emocionales, en apariencia muy diferentes entre sí, como pueden ser la lucha (ataque agresivo) y el miedo (ansiedad): unos inhiben ambas (beta-bloqueantes, tranquilizantes, antidepresivos sedantes, hipnóticos, analgésicos, anticonvulsivos...); otros las activan y las provocan (simpaticomiméticos, antidepresivos activadores, psicoestimulantes...). Algo similar puede observarse en muchas reacciones psicológicas: mientras que algunos factores psicosociales aumentan ambos fenómenos (aislamiento, frustración, sentirse sin ayuda, amenaza, dolor...), otros las disminuyen (cariño, amor, fe en algo, sentirse acompañado...). Una posible explicación sería que ambos -miedo y lucha- son respuestas que se encuentran dentro de un mismo proceso continuo; de hecho no es difícil que, ante una situación de peligro, pongamos por caso, se pase de una a otra de modo reversible (Ramírez, 2000).

Mas, sea o no válida esta explicación, lo que nos interesa formular aquí es una a modo de regla que puede ser de utilidad al clínico: si un fármaco tiene efectos antiagresivos, se puede confiadamente esperar que también sea ansiolítico, y viceversa: los fármacos ansiolíticos también muestran efectos antiagresivos (Kirov, 1989). Todo esto sea dicho con las salvedades que nos permite una generalización y con las obvias excepciones que, aunque existen, pensamos confirman la regla; p.ej. la utilización de dosis mucho más elevadas que las normalmente usadas en terapéutica pueden desencadenar efectos opuestos; o la presencia de una lesión nerviosa puede producir respuestas sensitivas extrañas y, en consecuencia, reacciones inesperadas. Además de profundizar en la acción comportamental de los fármacos actualmente disponibles, merece la pena investigar en nuevos compuestos que parecen

mostrar efectos antiagresivos relativamente específicos. El enfoque neuroquímico y psicofarmacológico permite profundizar en los mecanismos nerviosos que participan en el control de los distintos tipos de conducta agresiva y en el tratamiento de sus posibles alteraciones patológicas. No obstante, y a pesar de que ciertos tipos de neurotransmisores pueden mostrar efectos diferenciales relativamente consistentes sobre diferentes tipos de conducta, no conviene olvidar que aún no se ha encontrado ninguna neuroamina o neuropeptido, ni un perfil o constelación de actividad neurotransmisora que sean específicamente 'agresivos' (Miczek y Thompson, 1984; Bandler, McDougall y Dampney, 1986).

En resumen, si hace un cuarto de siglo fuimos testigos de un renacer del "dinamismo neuroquímico" formulado palmariamente (p.ej., la dopamina como activador y la serotonina como inhibidor de la agresión), durante el pasado decenio hemos asistido a la aparición de otros múltiples protagonistas dentro del perfil neuroquímico de la agresión. La estrategia de su investigación, sin embargo, sigue siendo básicamente la misma: se intenta relacionar comportamientos agonísticos específicos -y sus alteraciones- con la activación de engranajes neurales particulares. Este enfoque no puede olvidar la relevancia de la experiencia sobre los mecanismos de la neuroregulación química.

### **Limitaciones en el estudio de la bioquímica de la agresión**

Una vez mencionadas algunas de sustancias químicas candidatas a participar en la agresividad, quisiéramos cerrar este artículo comentando la prudencia que ha de presidir nuestras eventuales conclusiones, dadas las *limitaciones y complicaciones* existentes en el estudio de la bioquímica de la agresión. Así, al considerar sus eventuales acciones sobre el comportamiento agresivo, será necesario considerar lo siguiente:

(i) Ante todo, que, aunque potencialmente informativos, los índices bioquímicos pueden resultar problemáticos porque: a) representan una medida estática de las funciones; b) pueden no reflejar fielmente lo que realmente sucede en el cerebro, al ser periféricas al mismo; y c) toda una variedad de influencias extrañas, tales como la edad, el sexo, el ciclo menstrual, el hábito corporal, o el nivel de actividad, caso de no controlarse correctamente, podrían ofuscar el cuadro presente.

(ii) Aún no disponemos de los estudios sistemáticos necesarios para poder hacer generalizaciones de interés sobre la bioquímica de la agresividad humana, máxime cuando la mayoría de las investigaciones sobre la asociación entre neuroreguladores y agresión en nuestra especie se limitan a diseños correlacionales. De ahí la conveniencia de complementar los estudios humanos con investigaciones experimentales paralelas en otras especies animales, observando comportamientos

que sean remedo de los humanos tras manipulaciones biológicas que, por razones éticas, no podemos efectuar con nuestros semejantes. Pero hay que ser prudentes a la hora de aplicar a la especie humana lo descubierto en otras, evitando que una excesiva ligereza que nos lleve a extrapolaciones inadecuadas.

(iii) La disparidad mostrada en la literatura sobre el modo diferente en que la agresión puede verse asociada a las diversas sustancias químicas tampoco es ajena al hecho de que, lejos de ser un concepto unívoco, la agresión es muy heterogénea (Ramírez, 2003; Ramírez y Andreu, 2003).

(iv) No todas las partes del sistema nervioso son igualmente sensibles a las distintas sustancias. Es esencial por tanto especificar cuáles son las sustancias que participan en cada pauta comportamental, y dónde actúan. Además, en el caso de los péptidos, será necesario conocer si pueden atravesar la barrera hématoencefálica así como si 'cohabitan' en las mismas neuronas con algunas otras moléculas biológicamente activas. Otra causa de potenciales resultados equívocos radicaría en estudiarlas únicamente en el plasma sanguíneo, pues sus niveles circulantes pueden no ser el nivel apropiado para analizar los efectos comportamentales fisiológicamente relevantes, ya que los pasos críticos en la producción de efectos están constituidos por acontecimientos intracelulares, tales como el metabolismo, la función receptora, y la regulación génica.

(v) También habrá que conocer cómo actúan sus efectos, ya que éstos pueden ser de diferentes tipos: activacionales, organizacionales e incluso retroactivos. Así, efectos organizacionales de la testosterona durante la tierna infancia podrían ajustar una serie de tendencias comportamentales, que interactuarían con el ambiente socializador influyendo sobre la capacidad del niño para aprender a controlar físicamente la conducta agresiva durante sus primeros tres o cuatro años de vida. Aquellos que no aprendieran a controlarla sufrirían un *feedback* negativo, que les impulsaría a asociarse con otros niños con similar comportamiento desviante, rechazando la mayoría de las normas de comportamiento social y abocándose a un comportamiento antisocial.

(vi) Igualmente es conveniente conocer cuándo actúan, es decir, cuáles son los periodos críticos para la acción de cada sustancia en relación con cada conducta específica, pues no es lo mismo influir durante un periodo temprano que durante el estado adulto. La concentración hormonal, por ejemplo, varía a lo largo de la vida. Así, la agresividad será sensible tanto a niveles hormonales prenatales, como a cambios individuales en sus niveles adultos. La capacidad neuronal para responder a las hormonas en el adulto puede estar determinada por el ambiente en que ha desarrollado su infancia.

(vii) Otro aspecto interesante -y de obvio influjo psicobiológico- es el del dimorfismo sexual. Tradicionalmente la investigación sobre agresión ha utilizado mamíferos machos. Aunque las razones del olvido de su estudio en hembras son muy variadas, probablemente habrá que incluir entre ellas los prejuicios sobre la dominancia del macho y su superioridad sobre las hembras en situaciones competitivas. Sin embargo, en determinadas situaciones -por ejemplo, en época de reproducción-, las hembras pueden mostrar una intensa agresividad, atacando y derrotando a cuantos machos se les acerquen. En el caso de la mujer, la presencia de cambios dinámicos hormono-dependientes durante el ciclo menstrual complican aún más el ya de por sí complicado panorama de la diferenciación psicosexual en capacidades cognitivas y en reacciones emocionales, agresión incluida. El hecho de que casi ninguna de las características comportamentales sean absolutamente dimórficas sugiere la participación hormonal en la aparición de conductas 'específicas' de uno u otro sexo. en interacción con otros factores. Una diferencia comportamental que sí parece ser sexualmente dimórfica, cuyo estudio puede resultar muy interesante a este respecto es el juego agresivo. Comparaciones transculturales en sociedades muy distintas muestran que los niños se enzarzan en juegos más violentos que las niñas, con mayor abundancia de empujones, luchas y similares (Ramírez y Mendoza, 1984; Mendoza y Ramírez, 1985). Y niñas androgenizadas prenatalmente, ya sea por anormalidades endocrinas (por ejemplo, el síndrome adrenogenital o hiperplasia adrenal congénita, enfermedad en la que la corteza suprarrenal, en vez de producir cortisol, como ocurre en personas normales, produce una hormona que actúa como la testosterona), ya sea por ingestión materna de un tipo específico de hormonas durante el embarazo, suelen mostrar una combinación de juegos intensamente activos, una mayor interacción con niños y, a largo plazo, muy poco interés en el papel de mujer y madre sintiendo, por el contrario, tendiendo a comportarse como 'lo que popularmente se conoce como 'marimachos'. Aunque la agresividad femenina todavía no está totalmente comprendida, parece estar relacionada -al menos en parte, con las hormonas sexuales prenatales. El estudio de sus fundamentos psicobiológicos, por tanto, tiene un futuro prometedor.

### Conclusiones

En resumen, la investigación biológica aquí resumida indica que el perfil farmacológico de los agentes antiagresivos clínicamente efectivos deberían enfocarse hacia un aumento de la función serotoninérgica y una anulación de la noradrenérgica, tal como, de hecho, ocurre ya con la mayoría de los fármacos antiagresivos actualmente disponibles (p.ej., el litio). Confiamos que el enfoque neuroquímico futuro permita profundizar en los

mecanismos nerviosos que participan en el control de los distintos tipos de conducta agresiva y en el tratamiento de sus posibles alteraciones patológicas, pues no en vano se piensa que la mayoría de los efectos terapéuticos de los fármacos se llevan a cabo mediante su interacción con los mecanismos de neurotransmisión. Los avances en la comprensión de los mecanismos de acción de ciertos tipos de neurotransmisores, por tanto, convencen sobre la existencia de relaciones funcionales entre neuroreguladores y agresión.

No obstante lo dicho, y aunque la gran cantidad de datos experimentales disponibles, cada vez con técnicas más refinadas, sugieren un futuro optimista –muestran efectos diferenciales relativamente consistentes sobre diferentes tipos de conductas agonísticas, y en la búsqueda de conexiones entre *loci* genéticos, actividad neurotransmisora, agresión e impulsividad-, todavía resulta difícil separar causas y efectos -quedan importantes lagunas sobre cómo se modularían bilateralmente, especialmente en la especie humana-, por lo que aún es pronto para su aplicación a nivel del control comportamental. Habrá que profundizar también sobre si sus relaciones son unidireccionales o bidireccionales, si tienen carácter causal o mero papel activador, si por el contrario son sólo consecuencias, o si, como hemos venido defendiendo aquí, nos encontramos ante toda una interacción multidireccional en la que participan, no solo un único sistema bioquímico, sino múltiples sistemas en íntima interacción. Los mecanismos que ejercen constante interacción recíproca entre los centros subcorticales, principalmente límbicos, que forman parte del sistema regulador de aceleración y freno, y los centros corticales, de control inhibitor, están influidos por la estructura físico química cerebral, por los estímulos internos y externos, y por las relaciones entre información actual y anterior, ya almacenada. Y el equilibrio neural entre activación e inhibición estará sostenido por las hormonas.

Por último, no hay que olvidar que el eventual influjo neuroregulador sobre la conducta agresiva sería solo uno entre muchos otros. Se relacionaría también con el de otras funciones -p.ej. la regulación cardiovascular, la termorregulación corporal, y demás conductas motivadas (sexual, ingestiva, agresiva...)-, todas ellas dependientes de ese importante centro integrador que es el hipotálamo. Una estrategia integradora, por tanto, permitirá aportar datos procedentes de los variados mecanismos que regulan las diversas formas de agresión en las diferentes especies, sin olvidar nunca la intrínseca unidad dinámica del organismo humano.

## Referencias

- Ammar, S & Jouvent, R (1995), "Exitos y paradojas de los antidepresivos", *Mundo Científico*, 163: 1072-1077.
- Andrade, M, Brain, PF, Benton, D, Ramirez, JM, & S.V. Walmsley (1988). A re-examination of the hypoglycemia-aggression hypothesis in laboratory mice. *International Journal Neuroscience* 41, 179-186.

- Asberg, M, Traksman, L & Thoren, P (1976) *Archives General Psychiatry* 33: 1193.
- Avis, HH (1974). The neuropharmacology of aggression: a critical review. *Psychological Bulletin*, 81: 47-63.
- Bandler, A. McDougall y Dampney (1986), *Emotions, neuronal and chemical control*, Karger, Basel.
- Bandler, R, McDougall, A & Dampney, R (1986), *Emotions, neuronal and chemical control*, Karger, Basel.
- Brown, G & Mancini, C (1991). Urinary catecholamines and cortisol in suicide. *New research Program and Abstracts, 144<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, New Orleans, NR600, p. 206; y Maiuro, RD & Avery, DH (1996).
- Brunner, HG, Nelen, M, Breakefield, XO, Ropers, HH & van Oost, BA (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262: 578-580.
- Coccaro et al, (1989). *Archives of General Psychiatry* , 46, 587-599, 1989.
- Cooper, SJ (1991). Interaction between endogenous opioids and dopamine: Implications for reward and aversion. En: P Willner & J Scheel-Kruger (eds). *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. London: John Wiley. pp 331-336.
- Dawson, T.M. Dawson, V.L. Snyder S.H. (1994). A novel neuronal messenger in brain, nitric oxide. *Annals of Neurology* 32: 297-311.
- Eichelman, BS & Thoa, NS (1973), The aggressive monoamines, *Biolog. Psychiatry*, 6: 143-164.
- Eichelman, BS (1987), Neurochemical and psychopharmacologic aspects of aggressive behavior. En: HY Metzger (ed), *Psychopharmacology: the third generation of progress*, Raven Press, New York, 697-704
- Eichelman, B (1987). Neurochemical and psychopharmacologic aspects of aggressive behavior. En: H.Y. Meltzer (ed) *Psychopharmacology: The third generation of progress*, New York: Raven Press, 183-194.
- Eichelman, BS (1987), Neurochemical and psychopharmacologic aspects of aggressive behavior. En: HY Metzger (ed), *Psychopharmacology: the third generation of progress*, Raven Press, New York, 697-704.
- Ferris, C. (1996), The rage of innocents. *The Sciences* 36 (2): 22-26.
- Gómez-Jarabo, G. (2000) *Violencia: Antítesis de la Agresión*. Valencia: Promolibros
- Haefely, W (1982). Aspectos conductuales y neurofarmacológicos de las sustancias utilizadas en la ansiedad y estados afines. En: A Lipton, A DiMascio & KP Killan (eds) *Psicofarmacología*, Barcelona: Espasa.
- Halpern, C.T., Udry, J.R., Campbell, B. & Suchindran, C. (1994). Relationships between aggression and pubertal increases in testosterone: A panel analysis of adolescent males. *Social Biology*, 40, 8-24.
- Hendricks M. (1996). The mice that roared. *John Hopkins Magazine* 42-46.
- Higley et al (1996). *Archives of General Psychiatry* , 53, 537-543.
- Kirov, K (1989), Aggressiveness, anxiety and drugs, *British Journal of Psychiatry* 155: 846.
- Krsiak, M, Sulkova, A, Donat, PTZ, Dlohozkova, N, Kosar, E & Masek, K (1981). Drug effects on attack, defense and escape in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 14: 47-52.
- Kudryavtseva, NN, Lipina, TV & Koryakina, LA (1999), Effects of haloperidol on communicative and aggressive behavior in male mice with different experiences of aggression. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 63: 229-236

- Leshner, AI (1978). *An introduction in Behavioral Endocrinology*, New York: Oxford University Press.
- Lynch, WC, Libby, L & Johnson, HF (1982). Naloxone inhibits intermale aggression in isolated mice. *Psychopharmacology* 79: 370-371.
- Malone, K. M. (1992) "Potential clinical, biological predictors of suicide reattempts identified", *Clinical Psychiatry News*, agosto, p.8.
- Mandel, P, Mack, G & Kempf, E (1979). Molecular basis of some models of aggressive behavior. En: M Sandler (ed). *Psychopharmacology of Aggression*. New York: Raven.
- Mendoza, DL & Ramírez, JM (1985), Aggression and cohesion in Spanish and Mexican children, En: JM Ramírez & PF Brain, (eds), *Aggression: functions and causes*, Sevilla: Publicaciones Universidad de Sevilla, 152-163.
- Mendoza, DL, Mayagoitia, R, Mondragón, R & Randall, C (1990), Behavioral effects of fluprazine in lactating hamsters. *Psychological Records*.
- Miczek, KA & Barry, H (1976). Pharmacology of sex and aggression. En: SD Glick & J Goldfarb (eds) *Behavioral Pharmacology*. St. Louis: Mosby.
- Miczek, KA (1983), Ethological analysis of drug action on aggression. En: MY Spiegelstein & A Levi (eds) *Behavioral Models and the Analysis of Drug Action* Amsterdam: Elsevier.
- Miczek, K.A. y Thompson, M.L. (1984), Analgesia resulting from defeat in a social confrontation: the role of endogenous opioids in the brain. En: R. Bandler (ed), *Modulation of sensorimotor activity during altered behavioural states*, New York: Alan Liss.
- Onyenkwere, DI & Ramírez, JM (1993). Play fighting versus serious fighting in Golden Syrian hamsters. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 31: 503-506.
- Onyenkwere, DI, Mendoza, DL & Ramírez, JM (1993a) "Effects of buspirone on offense, defense and locomotion in hamsters", *Aggressive Behavior* 19: 27; y (1993b). "Effects of gepirone on offense, defense and locomotion in hamsters" *Aggressive Behavior* 19: 64.
- Onyenkwere, DI & Ramírez, JM (1994) Influence of timing of post-weaning isolation on play fighting and serious aggression in the Golden hamster (*Mesocricetus auratus*), *Aggressive Behavior* 20: 115-122].
- Onyenkwere, DI & Ramírez, JM (1994). Influence of timing of post-weaning isolation on play fighting and serious aggression in the Golden hamster (*Mesocricetus auratus*), *Aggressive Behavior* 20: 115-122].
- Puglisi-Allegra, S, Oliverio, A & Mandel, P (1982). Effects of opiate antagonists on two kinds of aggressive behavior in mice. *Aggressive Behavior* 8: 175-177.
- Ramírez, JM, Nakaya, T & Habu, Y (1980). Physiological models for several types of aggression. *Japanese Psychological Review* 23: 183-207.
- Ramírez, JM & Delius, JD (1980). Behavioral effects of intracerebroventricular infusion of LH-RH in pigeons, *Bulletin of the Psychonomic Society* 16: 128-130.
- Ramírez, JM & Mendoza, DL (1984), Gender differences in social interactions of children: a naturalistic approach, *Bulletin Psychonomic Society* 22: 552-556.
- Ramírez, JM, (2000). *Agresión. Un enfoque psicobiológico*. Valencia: Promolibro.
- Ramírez, JM, (2001). An unhealthy effect of war: the PTSD. *London Roads to Peace* Singapur: World Scientific 2001. pp 390-396.
- Ramírez, JM, (2003). *Human Aggression. A multifaceted phenomenon*. Madrid: Centreur.
- Ramírez, JM, Andreu, JM, (2003) Aggression's typologies. *International Review of Social*

- Psychology*, 16 (3), 125-141.
- Ramirez, JM, Andreu, JM (2003). Aggression's typologies. *International Review of Social Psychology*, 16 (3), 125-141.
- Ramírez, JM (2003). Hormones and Aggression in Childhood and Adolescence. *Aggression and Violent Behavior*, 8 (6), 621-644.
- Ramírez, JM, Andreu, JM (2006). Aggression, and some related psychological constructs (Anger, Hostility, and Impulsivity): comments from a research project *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, , 30 (3): 276-291
- Randall, CB, Mendoza, DL & Ramirez, JM (1989) Efectos de DU 27716 sobre la conducta materna del hamster, *III Congreso Español de Neurociencia*, Sevilla, p. 104.
- Reis, DJ (1972). The relationship between brain norepinephrine and aggressive behavior in cynomolgus monkeys. *Research Publication of the Association of Nervous Mental Diseases* 50: 266-297.
- Rodríguez-Arias, M, Minarro, J & Simón, V (1997). Interaction of morphine and haloperidol on agonistic and motor behaviors of male mice, *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 57: 1-6.
- Siegel, A (1997). The neural bases of aggression and rage in the cat. *Aggression and Violent Behavior*, 2: 241-271.
- Siever, JL & Davis, KL (1991). A psychobiological perspective on the personality disorders. *American Journal of Psychiatry* 148: 1647-1658.
- Skolnick, PH, Reed, GF & Paul, SM (1985). Benzodiazepine-receptor mediated inhibition of isolation-induced aggression in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 23: 27-30.
- Svare, B (1981), Models of aggression employing female rodents, En: PF Brain & D Benton (eds), *The biology of aggression*, Sythoff & Noordhoff, Alphen a/d Kijn.
- Svare, B (1983), Psychobiological determinants of maternal aggressive behavior, En: ES Simmel, ME Hahn & JK Walters (eds), *Aggressive behavior: genetic and neural approaches*, Hillsdale: Erlbaum, 129-146.
- Virkunnen, M & Linnoila, M (1996). Serotonin and glucose metabolism in impulsively violent alcoholic offenders. En DM Stoff & RB Cairns (eds) *Aggression and Violence*. Mahwah. Erlbaum, pp 87-100.
- Wallman, J (1999). Serotonin and impulsive aggression: Not so fast. *The HFG Review* 3: 21-24.
- Yoshimura, H (1987), Studies contrasting drug effects on reproduction induced agonistic behavior in male and female mice. En: B Olivier, J Mos & PF Brain (eds) *Ethopharmacology of Aggression in Animals and Humans*, Dordrecht: Nijhoff, 94-109.