

Biología de la conducta agresiva y su tratamiento

José Luis Ayuso Gutiérrez*

I. Introducción

La violencia de los pacientes psiquiátricos se ha convertido en una preocupación pública debido a la publicidad que envuelve a los delitos cometidos por estos enfermos. En realidad, los pacientes psiquiátricos son responsables sólo de un pequeño porcentaje de homicidios, o de otros actos violentos que ocurren en la sociedad. Aunque los pacientes psiquiátricos no son autores de muchos homicidios, ni de la violencia social, es evidente que existe una relación entre padecer algún trastorno mental y un aumento en el riesgo de violencia.

La violencia es el resultado de una interacción de las características del individuo con los factores ambientales. Los factores biológicos o innatos como la disfunción neurofisiológica, las hormonas, la herencia y las anomalías de los neurotransmisores no actúan de forma específica como causantes de la violencia. Más que como un mecanismo específico, inclinan la balanza deteriorando la capacidad del individuo para conseguir sus objetivos mediante medios no violentos, o aumentando su impulsividad, irritabilidad, irracionalidad o desorganización de la conducta. El ambiente puede influir en el individuo durante el desarrollo, por ejemplo, sometiendo a un niño a malos tratos o poniendo de manifiesto la violencia en su propia familia o subcultura, o en la televisión u otros medios de comunicación. La pobreza y otras situaciones ambientales adversas tienen un impacto devastador sobre la familia o la red social. El uso de drogas, de alcohol y la disponibilidad de armas contribuyen también al desencadenamiento de explosiones de violencia en el sujeto. En cada individuo, algunos factores biológicos y ambientales pueden ser más importantes que otros.

Como contrapunto al enfoque tradicional, preferentemente psicodinámico, y a la consideración de los factores sociológicos, en las dos últimas décadas se ha prestado especial atención a las bases biológicas de la conducta agresiva. Desde esta perspectiva (Carrasco y Saiz, 1998), la conducta agresiva puede ser reflejo de: 1. un aumento de los impulsos agresivos, 2. un aumento de la reactividad emocional a los estímulos ambientales y 3. un déficit de los mecanismos inhibitorios de la

conducta (control del impulso). Probablemente cada uno de estos fenómenos está regulado por sistemas biológicos distintos y da lugar a manifestaciones agresivas particulares.

La regulación de la expresión de las conductas agresivas está localizada, según indican la mayor parte de las investigaciones, en las estructuras límbicas (áreas ventromediales del hipotálamo) y en los lóbulos frontales (zonas orbitofrontales y frontomediales) y temporales.

Desde la perspectiva bioquímica, se encuentran principalmente involucrados en la manifestación de la conducta agresiva los siguientes neurotransmisores: serotonina, noradrenalina y dopamina.

Respecto al papel de la noradrenalina en la conducta agresiva, los estudios con modelos animales sugieren un papel facilitador de la agresividad pero los escasos estudios clínicos son contradictorios. Por ejemplo, en un estudio de Brown y colaboradores (1979) se constató una correlación positiva entre los valores de MHPG en LCR y la cuantificación de los sucesos violentos a lo largo de la vida en sujetos con trastorno de la personalidad. Por el contrario, Virkkunen y colaboradores (1987) encontraron que los valores de MHPG en LCR eran inferiores en delincuentes violentos que en controles normales.

En cuanto a la dopamina, mientras en un estudio de Linnoila y colaboradores (1983) se halló una menor concentración de HVA en LCR en delincuentes violentos con trastorno de la personalidad, en dos trabajos posteriores del mismo equipo investigador no se pudo replicar este hallazgo (Virkkunen et al, 1987; Virkkunen et al, 1994).

La transmisión serotoninérgica ocupa un lugar preferente tanto en los trabajos de experimentación animal como en estudios realizados en pacientes psiquiátricos (adultos y población infanto-juvenil), en muestras de sujetos con conducta antisocial y en individuos normales. Gran parte de estos estudios se basan en la valoración en LCR del metabolito de la serotonina ácido 5-hidroxi-indolacético. En los últimos años se da preferencia a las pruebas neuroendocrinas, procedimiento menos invasivo que la determinación del ácido 5-hidroxi-indolacético en líquido cefalorraquídeo. Gracias al conocimiento de las interacciones entre la serotonina y ciertas hormonas (prolactina, cortisol, hormona de crecimiento) se dispone de una estrategia que permite abordar el nivel funcional del neurotransmisor indolamínico a partir del comportamiento de las hor-

* Profesor Titular de Psiquiatría. Universidad Complutense. Alcalá 152, 28028, Madrid, España.

monas tras la administración de drogas agonistas serotoninérgicas como la fenfluramina, la meta-clorofenilalanina, la buspirona, o los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina.

Por otra parte, desde el punto de vista de las alteraciones conductuales, unos estudios se limitan a la agresividad impulsiva, aceptando que las alteraciones de la neurotransmisión indolamínica constatadas en la conducta agresiva estarían realmente asociadas con defectos en el control de los impulsos, mientras que en otras investigaciones se considera globalmente el fenómeno de la agresividad. A este respecto se pueden considerar como características de la impulsividad la toma de decisión de forma rápida, sin reflexión, y la incapacidad de diferir la respuesta sin sentir malestar (Murray, 1938).

II. Estudios en animales

Hay abrumadora evidencia a favor del papel relevante de la neurotransmisión serotoninérgica en la modulación de la conducta agresiva en los animales de experimentación. Son ya clásicos los estudios de Valzelli y Bernasconi (1979) que utilizaron como modelo de conducta agresiva el comportamiento inducido en animales de experimentación mediante el aislamiento físico, demostrando un descenso del "turn-over" de la serotonina cerebral en los animales agresivos.

Otros paradigmas con los cuales también se ha podido constatar incremento o disminución de la conducta agresiva tras las manipulaciones neuroquímicas que respectivamente disminuyen o aumentan la actividad central serotoninérgica son:

- la lucha inducida por estimulación eléctrica del hipotálamo (Kantak et al., 1981)
- la conducta muricida de la rata (Katz, 1980)
- la agresividad territorial inducida por la presencia de un intruso (Olivier et al., 1984)
- la agresividad maternal (Mos y Olivier, 1988)

Las técnicas más utilizadas para modificar negativamente la transmisión serotoninérgica son la administración del inhibidor de la triptófano-hidroxilasa la paraclorofenilalanina, que disminuye la serotonina cerebral, la provocación de lesiones en los núcleos del rafe ricos en neuronas serotoninérgicas para depleccionar la serotonina cerebral, y el empleo de la neurotoxina serotoninérgica 5,7-dihidroxitriptamina que causa también una deplección indolamínica al lesionar las neuronas 5-HT presinápticas.

Recientemente (Olivier y Bouwknecht, 1998) se han llevado a cabo estudios genéticos en base al paradigma de conducta agresiva "residente-intruso". En este modelo, el roedor residente en un territorio mostraría conducta ofensiva mientras que el animal intruso exhibiría una conducta defensiva. Mediante la eliminación funcional en el ratón del gen que codifica el receptor 5-HT_{1B}, el roedor se comporta con mayor agresividad ofensiva que el animal sin modificación genética. Este hallazgo sugiere que el receptor 5-HT_{1B} ejerce una función inhibitoria de la conducta ofensiva (impulsiva). Por el contrario, la agresividad defensiva estaría principal-

mente influida por la estimulación de los receptores 5-HT_{2(A,C)}.

La serie de estudios animales alcanza su cenit con la investigación de Higley y colaboradores (1992) llevada a cabo en monos *rhesus* (N = 28) que viven en condiciones naturales en la isla Morgan (cerca de Carolina del Sur). Se seleccionaron 18 de ellos tras la detenida observación de su participación o evitación en conductas agresivas y se utilizó como criterio para cuantificar la agresividad individual las heridas y cicatrices de lucha que podían presentar, 10 monos se seleccionaron al azar para servir de controles. Los resultados mostraron una correlación significativa negativa entre el "ranking" de agresividad y las tasas de ácido 5-hidroxi-indolacético en el líquido cefalorraquídeo, utilizado como marcador de la función serotoninérgica central.

Por su parte Botchin y colaboradores (1993) administraron d,l-fenfluramina a 75 macacos encontrando que los animales con respuesta baja de prolactina eran significativamente más agresivos que los que tenían una respuesta elevada de prolactina.

Mehlman y colaboradores (1994) han realizado otro estudio en la misma población de primates no humanos del estudio de Higley y colaboradores demostrando que los monos *rhesus* adolescentes con bajas concentraciones en LCR de ácido 5-hidroxi-indolacético exhibían formas más violentas de conducta agresiva y una pérdida del control de los impulsos evidenciada por el registro de comportamientos de mayor riesgo.

Kyes y colaboradores (1995) utilizan una metodología original: el análisis de las reacciones despertadas en los primates por la exhibición de fotografías de imágenes de contenido amenazante. Los gestos más agresivos correspondieron a los animales con respuesta reducida de prolactina tras la administración de fenfluramina.

El equipo de Higley y colaboradores (1996) encontraron en macacos adolescentes tasas reducidas de ácido 5-HIA en LCR asociadas a severa agresión mientras que los valores de testosterona en LCR se correlacionaban positivamente con la agresividad competitiva.

Finalmente Mehlman y colaboradores (1997) que estudiaron la conducta sexual en 33 macacos machos jóvenes en la época de celo, siendo observados por radio-telemetría, no pudieron constatar correlación entre valores de ácido 5-HIA en LCR y las medidas de agresividad y de sociabilidad.

III. Estudios de 5-HIA en LCR en pacientes psiquiátricos adultos

En concordancia con los datos obtenidos a través de la investigación animal, también en el hombre el sistema serotoninérgico central parece jugar un papel significativo en la regulación de la conducta agresiva o violenta.

El método más ampliamente usado para obtener información sobre el recambio metabólico de la serotonina cerebral consiste en medir la concentración de su metabolito: el ácido 5-hidroxi-indolacético en el líquido cefa-

loraquídeo. En ocasiones, se ha valorado el metabolito tras su acumulación en líquido cefalorraquídeo inducida por la administración previa de probenecid, sustancia que inhibe el transporte activo del líquido cefalorraquídeo a la corriente sanguínea. El LCR es, sin embargo, habitualmente obtenido por punción lumbar y se cuestiona si las muestras recogidas realmente reflejan con fidelidad la función serotoninérgica presináptica cerebral.

Todos los estudios basados en muestras de pacientes psiquiátricos adultos muestran una estrecha relación entre deficiencia funcional serotoninérgica y agresividad. Fuera del territorio de la heteroagresividad se ha encontrado también un descenso de la concentración de ácido 5-hidroxi-indolacético en el LCR de pacientes suicidas, con independencia del diagnóstico psiquiátrico.

En el primer trabajo de Brown y colaboradores (1979), realizado en 24 reclutas varones con trastorno de la personalidad según la definición del DSM-II, se pudo constatar una correlación inversa de las tasas del ácido 5-HIA en LCR con la historia personal de acontecimientos agresivos ($r = -0.78$).

En el estudio siguiente de este mismo equipo (Brown et al., 1982) llevado a cabo con 12 reclutas varones afectados de trastorno "borderline" de la personalidad con arreglo a los criterios DSM-III se encontró una correlación inversa con la escala Pd del MMPI ($r = -0.77$).

Rydin y colaboradores (1982) investigaron las respuestas relacionadas con hostilidad elicitadas en el test de Rorschach en 14 parejas de pacientes deprimidos y/o suicidas con niveles normales o reducidos de ácido 5-HIA en LCR emparejados por edad y talla, demostrando que los probandos con tasas bajas del metabolito tenían los valores más altos de hostilidad.

Finalmente, Limson y colaboradores (1991) han constatado una correlación negativa significativa entre los valores de agresividad a lo largo de la vida y las tasas de 5-HIA en LCR en 57 varones hospitalizados con alcoholismo crónico.

IV. Estudios de 5-HIA en LCR de pacientes psiquiátricos infanto-juveniles

Los valores en LCR de ácido 5-HIA se correlacionan también negativamente con los problemas de conducta durante la infancia (tabla 4) relatados por sujetos adultos (Brown et al., 1985) y con los valores de las escalas conductuales de agresividad de 29 niños y adolescentes afectados de un grupo heterogéneo de alteraciones del comportamiento que comprendía el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, el trastorno oposicional desafiante y el trastorno de conducta (Kruesi et al., 1990). Posteriormente esta misma muestra ha sido seguida durante dos años por el mismo equipo de investigadores (Kruesi et al., 1992) comprobándose que los valores del ácido 5-HIA en LCR se correlacionaban negativamente con la severidad de la agresividad física durante el periodo de observación prospectiva que duró el estudio.

V. Estudios de 5-HIA en LCR de muestras no clínicas

Ofrecen alto interés las investigaciones centradas en muestras no clínicas, tanto en poblaciones de delinquentes como en grupos de normales.

Linnoila y colaboradores en 1983 estudiaron un grupo de 36 delinquentes violentos (asesinato o tentativa), con historia de alcoholismo y trastorno de personalidad (DSM-III), y comprobaron que los delinquentes con trastorno de la personalidad "impulsiva" tenían valores inferiores de ácido 5-HIA en LCR que los no impulsivos.

Lidberg y colaboradores (1985) compararon cinco homicidas varones cuyas víctimas eran sus parejas con 11 varones que habían matado a personas que no eran su conyuge o pareja, constatándose que los primeros tenían valores inferiores del metabolito 5-HIA en LCR en relación a los homicidas no pasionales.

Virkkunen y colaboradores (1987) estudiaron un grupo de 20 pirómanos y los compararon con 10 controles sanos, emparejados. Los pirómanos tenían claramente las más bajas concentraciones de los dos grupos estudiados. Puesto que la piromanía se considera como un ejemplo típico de un trastorno del control del impulso, y las personas que incendian generalmente no son violentas, estos hallazgos son compatibles con la hipótesis de que el descenso del *turnover* de serotonina está primariamente asociado con un deficiente control de los impulsos *per se*.

En un trabajo posterior Virkkunen y colaboradores (1989) han analizado la relación entre neurotransmisión serotoninérgica y reincidencia en un grupo de 58 delinquentes graves y pirómanos impulsivos a los que se siguió durante 3 años, detectándose una menor cuantía del ácido 5-HIA en el subgrupo de 13 reincidentes en relación a los sujetos que no reincidieron.

También se ha podido constatar (Roy et al., 1988) en una muestra de 17 voluntarios normales) una correlación negativa entre ácido 5-HIA y hostilidad "acting-out" de la escala de Foulds.

VI. Pruebas neuroendocrinas y conducta impulsiva-agresiva

Pruebas neuroendocrinas utilizadas en el estudio de la conducta impulsiva-agresiva

- Prueba de la fenfluramina
- Prueba de la fluoxetina
- Prueba de la M-CPP
- Prueba de la buspirona

En la mayoría de los estudios se ha utilizado la d,l-fenfluramina por vía oral como marcador neuroendocrino de la actividad serotoninérgica central.

Coccaro y colaboradores (1989) valoraron en pacientes con trastorno de personalidad (DSM-III) la respuesta de la prolactina plasmática a este agente que incrementa la actividad en las sinapsis de 5-HT al liberar los depósitos endógenos del neurotransmisor y al impedir su reincorporación a la terminal presináptica. Los resultados obtenidos mostraron una correlación ne-

gativa de las tasas de secreción de prolactina con las medidas de "agresividad impulsiva" ($r = -0.77$).

Por el contrario, el estudio de Fishbein y colaboradores (1989) realizado en un grupo de 24 voluntarios varones con historia de abuso de drogas, en abstinencia durante un periodo de cinco días previos a la prueba, discrepa con los datos anteriores ya que dió como resultado una mayor respuesta de prolactina tras la administración del agente provocador en los sujetos con agresividad e impulsividad. Este es uno de los escasos estudios en los que aparece una mayor respuesta prolactinémica a mayores niveles de impulsividad, sin embargo debemos tener en cuenta para justificar los resultados que la muestra estaba constituida por toxicómanos.

El grupo de De Meo (1989) ha estudiado la contribución de la comorbilidad del trastorno *border-line* y el trastorno afectivo mayor en el aplanamiento de la respuesta prolactinémica a la fenfluramina, concluyendo que las alteraciones de la secreción hormonal, observadas en los trastornos afectivos están confinadas a la comorbilidad de los trastornos de la personalidad caracterizados por comportamientos agresivos impulsivos.

Con la misma metodología (d,l-fenfluramina), utilizada en 17 pacientes suicidas en los que se excluyó la presencia actual o en el pasado de depresión mayor, Lopez-Ibor y colaboradores (1990) encontraron una reducción de la secreción de prolactina en los pacientes con conducta suicida en relación a los correspondientes controles normales.

Asimismo, O'Keane y colaboradores (1992) han registrado análogos resultados (menor respuesta de prolactina en pacientes que en controles normales) usando el isómero d-fenfluramina en 9 individuos con trastorno antisocial de la personalidad, seis de los cuales tenían historia de abuso alcohólico pero llevaban una media de 4.2 años en régimen de abstinencia.

La existencia de una relación entre conducta agresiva impulsiva y función serotoninérgica ha sido también confirmada en un estudio familiar llevado a cabo más recientemente por el grupo de Coccaro (1994). Estos autores examinaron la frecuencia de agresividad impulsiva en 76 familiares de primer grado de 18 pacientes de sexo masculino con el diagnóstico primario de trastorno de la personalidad en los que se había realizado el test de estimulación con fenfluramina. Los familiares fueron evaluados con el *Family History Research Diagnostic Criteria* (Andreasen et al., 1977). Los resultados revelaron que la presencia de rasgos de trastorno impulsivo de la personalidad estaba significativamente aumentada en los familiares de los probandos con respuesta de prolactina disminuida tras la estimulación con fenfluramina. Sin embargo, no se pudo constatar una asociación entre las altas puntuaciones de los índices de agresividad impulsiva y un incremento del riesgo a presentar rasgos de trastorno de la personalidad impulsiva en los familiares. Estos datos sugieren que los familiares de primer grado de los probandos con anomalía en la neurotransmisión serotoninérgica tienen un mayor riesgo de agresividad impulsiva, y que la evaluación de la función serotoninérgica en los pacientes constituye un indicador de morbilidad familiar más

sensible que la propia presencia de los rasgos conductuales agresivos.

Nuevamente, el grupo de Coccaro (1996) ha podido constatar una correlación inversa entre los niveles de PR tras d-fenfluramina y la conducta agresiva evaluada mediante una medida directa de laboratorio en 14 varones con trastorno de la personalidad. Otro estudio posterior (Coccaro et al, 1997) llevado a cabo en 24 sujetos con trastorno de la personalidad confirma los mismos resultados.

Otro estudio discrepante es el de Pine y colaboradores (1997) que han encontrado en 34 muchachos con conducta agresiva, una correlación positiva de los índices de agresividad y la respuesta de prolactina.

Moss y colaboradores (1990), estudiaron la función serotoninérgica en un grupo de pacientes con trastorno de personalidad antisocial. Evaluaron la respuesta de cortisol y de prolactina al agonista serotoninérgico m-CPP (meta-clorofenilpiperazina). Los sujetos con diagnóstico de personalidad antisocial, presentaron una respuesta de prolactina significativamente reducida respecto a los controles, así como una respuesta incrementada de cortisol. Las respuestas de prolactina correlacionaron inversamente con medidas de agresión, mientras la respuesta de cortisol no se correlacionó con ninguna variable psicométrica. Más recientemente, Handelsman y colaboradores (1996) han registrado en una muestra de alcohólicos abstemios la asociación de hostilidad con tasas bajas de PR tras la administración de m-CPP.

La buspirona es otro agente que puede ser empleado como "challenge" neuroendocrino. Es un ansiolítico no benzodiacepínico y un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} que estimula la liberación de cortisol y prolactina. Un estudio preliminar de Coccaro y colaboradores (1990) ha examinado la respuesta de prolactina a la buspirona en cinco varones voluntarios y en diez pacientes de ambos sexos con trastornos de la personalidad. Se encontró en los pacientes una correlación negativa entre la respuesta de prolactina a la buspirona y la "irritabilidad" confesada por los propios pacientes, lo que sugiere una inversa relación entre agresión impulsiva y función serotoninérgica que podría estar parcialmente modulada por los receptores postsinápticos 5-HT_{1A}.

Por nuestra parte, hemos utilizado como prueba funcional de la conducta agresiva la administración oral de 80 mgs de fluoxetina para comprobar su influencia en los valores de la hormona prolactina. En trabajos anteriores (Ayuso Gutiérrez, 1989; Cabranes, 1991) hemos presentado los procedimientos metodológicos y el rendimiento de esta prueba de estimulación. Con esta metodología nuestro equipo (Borrego, 1993) ha estudiado el perfil hormonal de 53 sujetos varones normales a los que se les administró el cuestionario de la personalidad 16 PF de Cattell. Realmente la impulsividad puede ser contemplada no sólo en términos de sus manifestaciones en el ámbito de un síndrome psiquiátrico o de un trastorno de la personalidad, sino también como una dimensión básica de la personalidad. Los resultados del estudio muestran una diferencia estadísticamente significativa en los valores que expresan la capacidad de control entre los respondedores (pico máximo de prolactina superior a 375 micro UI/ml,

duplicando el valor basal) y los no respondedores. Los primeros presentan una puntuación más alta en los factores Q3 (autocontrol) y QIII (socialización controlada) en relación a los sujetos de la muestra con insuficiente respuesta secretora hormonal. El patrón de máxima respuesta de prolactina caracteriza a los sujetos disciplinados y autocontrolados, mientras que los valores hormonales inferiores tras la administración del agente agonista 5-HT se asocian a déficit de autocontrol y a problemas de socialización.

Estos resultados apoyan la hipótesis de que la impulsividad es una dimensión psicológica con una base biológica heredada que implicaría la neurotransmisión serotoninérgica central.

La conclusión general que se ha derivado de estos datos es que los índices reducidos de la función serotoninérgica central se relacionan más específicamente con la agresividad impulsiva, que con la agresividad o violencia premeditadas.

La serotonina serviría de inhibidor endógeno que impediría la manifestación de diversas conductas, de forma que la disminución de la neurotransmisión serotoninérgica central no conduciría por sí misma a la conducta agresiva, pero ejercería un papel permisivo para la libre expresión de los impulsos agresivos. De acuerdo con este modelo la deplección serotoninérgica implicaría un incremento primario de la impulsividad, siendo el incremento de la agresividad una de las manifestaciones más observables del cambio. Este modelo sería, en gran medida, opuesto al trastorno obsesivo-compulsivo donde se postula una hiperactividad serotoninérgica central como responsable de la inhibición de la impulsividad.

VII. Implicaciones terapéuticas

Un aspecto de gran importancia conceptual y práctica lo constituye el conocimiento del mecanismo de la acción terapéutica por el que actúan los fármacos antiagresivos. Los agentes usados habitualmente en el tratamiento de la agresividad impulsiva incluyen el carbonato de litio, los antagonistas beta-adrenérgicos no selectivos, los neurolépticos, la carbamacepina, las benzodiacepinas y las sales de litio. Desgraciadamente, aunque estos medicamentos se prescriben con frecuencia, se dispone de escasos datos procedentes de estudios clínicos controlados para documentar su utilización en el tratamiento de la agresividad/impulsividad. Por otra parte, la no especificidad de estos agentes impide comprobar la hipótesis serotoninérgica de la agresividad impulsiva en el hombre.

La eficacia antiagresiva de las sales de litio ha sido claramente demostrada por un estudio doble ciego realizado en 66 adolescentes no psicóticos internados en una institución penitenciaria. En el tercer mes del tratamiento se pudo constatar un descenso muy marcado del número de infracciones violentas (Sheard et al., 1976). Por su parte, Craft y colaboradores (1987) estudiaron el efecto antiagresivo del litio en un ensayo controlado, doble ciego, llevado a cabo en pacientes con retardo mental. En el grupo que recibió litio, se encontró que el 73% de los pacientes mostraron una reduc-

ción substancial de la conducta agresiva durante el tratamiento. Aunque están comprobados (Bunney y Garland-Bunney, 1987) los efectos agonistas presinápticos de la serotonina producidos por el litio, también se ha podido verificar que este fármaco disminuye la función catecolaminérgica (Linnoila et al., 1983). Dado que el incremento de las actividades noradrenérgica y dopaminérgica se asocia con la conducta agresiva tanto en experimentación animal (Hodge y Butcher, 1975) como en estudios clínicos (Brown et al., 1979), se desconoce si los efectos antiagresivos del litio son debidos al incremento de la neurotransmisión serotoninérgica o a una disminución de la función catecolaminérgica.

Lo mismo ocurre con los betabloqueantes no selectivos y con la carbamacepina. Además de bloquear la actividad de la norepinefrina endógena en los receptores beta, los betabloqueantes no específicos (propranolol, pindolol) se fijan a los receptores 5-HT₁ y parece que tienen propiedades agonistas (Hjorth y Carlsson, 1986), al menos a las dosis generalmente elevadas que usualmente se emplean para el manejo de la conducta agresiva. Este hecho plantea la posibilidad de que los efectos agonistas 5-HT₁ podrían contribuir a la eficacia clínica de estos agentes. Análogamente, la carbamacepina ha mostrado tener efectos sobre ambos sistemas, serotoninérgico y catecolaminérgico. Así la carbamacepina incrementa los niveles de triptófano plasmático (Pratt et al., 1984), facilitando por tanto la síntesis de la serotonina, mientras que disminuye la función dopaminérgica (Post et al., 1985).

Por otra parte, la eficacia de los neurolépticos en la agresividad parece estar en relación con sus efectos antidopaminérgicos y sedativos. Sin embargo, hay que considerar también que los neurolépticos tradicionales tienen moderada afinidad por los receptores 5-HT₂ (Ortmann et al., 1982) y que tanto los agonistas como los antagonistas de estos receptores ocasionan una "down regulation" de los receptores 5-HT₂ (Leyson et al., 1986) cuyo número parece estar asociado con la conducta suicida violenta (Mann et al., 1986) lo que abriría la posibilidad de que también los neurolépticos tuvieran un mecanismo serotoninérgico en el tratamiento de la conducta agresiva. Por otra parte, en los antipsicóticos atípicos con efectos antagonistas sobre receptores 5-HT₂ la actividad antiagresiva es más evidente. Aunque la eficacia antiagresiva de los neurolépticos en el tratamiento de la esquizofrenia aguda o de la manía ha sido aceptada generalmente, un cuidadoso examen de la literatura sugiere que pueden encontrarse acciones paradójicas y, por otra parte, se encuentra un relativamente elevado porcentaje de respuesta insuficiente entre los pacientes agresivos crónicos hospitalizados.

Las benzodiacepinas poseen una cierta acción antiagresiva, aunque posiblemente inespecífica, pero pueden también estimular la conducta agresiva (similar al alcohol), efectos agresivógenos que pueden también ser demostrados en animales.

Finalmente, hay un estudio basado en la utilización del aminoácido triptófano que muestra su eficacia en el tratamiento de los esquizofrénicos con conducta agresiva severa (Morand et al., 1983), pero el triptófano a altas dosis puede tener también efectos sobre el sistema catecolaminérgico al competir con el aminoácido

precursor tirosina en su paso por la barrera hematoencefálica.

En la actualidad, al menos tres clases de agentes serotoninérgicos específicos, dotados de efectos antiagresivos muy prometedores, se encuentran disponibles para la práctica clínica o en avanzado estado de investigación: los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, las azaspirodecanodionas, que gozan de alta afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, y los compuestos serénicos, agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}.

Dentro del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, se dispone de datos que muestran la actividad antiagresiva de la fluoxetina en modelos animales. Así, Berzsenyi y colaboradores (1983) han constatado la supresión de la agresividad muricida inducida en las ratas por la acción de la paraclorofenilalanina, inhibidor de la síntesis de la serotonina.

A nivel clínico, se dispone de tres estudios controlados con placebo y diez estudios abiertos (uno de ellos negativo) que sugieren la eficacia de los inhibidores de la recaptación de la serotonina en el control de la conducta agresiva de pacientes psiquiátricos: trastorno de la personalidad, esquizofrenia, demencia y deficiencia mental.

En el ámbito de las azaspirodecanodionas, agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A}, Olivier y colaboradores (1984) han comprobado la actividad antiagresiva de la buspirona y de la ipsapirona utilizando el paradigma de la agresividad territorial de la rata frente a intrusos. Así mismo, Mc Millen y colaboradores (1988) han constatado el efecto de la gepirona con el modelo de la agresividad muricida de la rata. A nivel clínico, Verhoeven y Tuinier (1996) han comunicado la eficacia de la buspirona en dosis de 20 a 50 miligramos diarios en ocho pacientes con retraso mental asociado a graves alteraciones del comportamiento.

El desarrollo de los serénicos como la eltoprazina y la fluprazina, ofrece una esperanzada perspectiva para un tratamiento más específico de las formas patológicas de agresividad en los pacientes psiquiátricos. Estos compuestos que muestran una alta afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}, específicamente inhiben la conducta agresiva ofensiva de varias especies animales sin afectar la conducta defensiva ni la conducta de huida, y sin causar relajación muscular ni sedación, como ocurre con los neurolepticos (Mos et al, 1996). Así, la fluprazina (Olivier et al., 1990) muestra experimentalmente una reducción de la conducta hostil del ratón situado en condiciones de aislamiento, más acusada que la producida por la clorpromazina, sin menoscabo del interés social y de la conducta exploratoria.

Recientemente, Mak y colaboradores (1995) han publicado los resultados de un estudio multicéntrico

controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de la eltoprazina en 160 pacientes con deficiencia mental y conducta hetero y/o autoagresiva tratados durante ocho semanas. Desafortunadamente, no se ha podido constatar diferencias significativas en la actividad antiagresiva entre la muestra que recibió la eltoprazina y los pacientes con placebo. Aunque se registró una mayor reducción, estadísticamente significativa, de las puntuaciones de la conducta agresiva en los pacientes gravemente violentos que recibieron la eltoprazina. Estos resultados discrepantes podrían atribuirse a una falta intrínseca de efectos farmacológicos del compuesto sobre la conducta agresiva humana. Por otro lado, es posible que haya diferencias inter-especie de algunos receptores 5-HT que podrían jugar un papel relevante en la conducta agresiva.

Evidentemente se requieren más estudios para investigar las posibilidades que pueden ofrecer los agentes serénicos para reducir y prevenir la conducta agresiva/impulsiva.

En definitiva, desgraciadamente, hay pocas esperanzas de que la ciencia psiquiátrica vaya a influir en la conducta agresiva como consecuencia de la guerra de conflictos entre razas, sociedades, religiones, etc., pero la psiquiatría puede ser capaz de enfrentarse eficazmente con la agresividad de los individuos concretos.

Gracias a los avances vertiginosos de las neurociencias y al creciente conocimiento de las bases neurobiológicas del control de los impulsos, contamos con nuevas herramientas para poder luchar eficazmente contra las conductas destructivas de nuestros pacientes.

VIII. Conclusiones

- Los mecanismos precisos por los que se producen las conductas agresivas están lejos de ser esclarecidos.
- Los datos experimentales y clínicos sugieren que la agresividad pudiera relacionarse con déficit de la función serotoninérgica y exceso en las funciones dopaminérgica y noradrenérgica.
- La reducción de la función serotoninérgica central parece estar asociada con una tendencia a la conducta impulsiva/agresiva tanto en los animales de experimentación como en el hombre.
- Los índices reducidos de la función serotoninérgica central se relacionan más específicamente con la agresividad impulsiva, que con la agresividad o violencia premeditadas.
- Los agentes farmacológicos con efectos agonistas serotoninérgicos pre y postsinápticos pueden ser eficaces para reducir y prevenir la conducta impulsiva/agresiva.

REFERENCIAS

- ANDREASEN NC, ENDICOTT J, SPITZER RL: The family history method using diagnostic criteria: reliability and validity. *Archives of General Psychiatry*, 34:1229-35, 1977.
- AYUSO JL: Neuroendocrine effects of fluoxetine, a S-HT reuptake blocker in normal subjects. *European Journal of Neuroscience*, (Supl. 2), Abstract 66, 7, 221, 1989.
- BERZSENYI P, GALATEO E, VALZEILL L: Fluoxetine activity of muricidal aggression induced in rats by P-CPP. *Aggressive Behavior*, 9:333-8, 1983.
- BORREGO O: Función serotoninérgica y dimensiones de la personalidad. Tesis doctoral, Universidad Complutense, Madrid, 1993.
- BOTCHIN MB, KAPLAN JR, MANUCK SB y cols.: Low versus high prolactin responders to fenfluramine challenge. *Neuropsychopharmacology*, 9:93-9, 1993.
- BROWN GL, GOODWIN FK, BALLENGER JC y cols.: Aggression in human correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*, 1:131-9, 1979.
- BROWN GL, EBERTH MH, GOYER PF: Aggression suicide and serotonin; relationships to CSF amine metabolites. *American Journal of Psychiatry*, 139:741-6, 1982.
- BROWN GL, KLINE W, GOYER PF y cols.: *Relationship of Childhood Characteristics of CSF 5-HIAA in Aggressive Adults*. IV World Congress of Biological Psychiatry, (Abstract 216.3). Philadelphia, 1985.
- BUNNEY WE, GARLAND-BUNNEY BL: Mechanisms of action of lithium in affective illness: basic and clinical implications. En *Psychopharmacology: Third Generation of Progress*. EY Meitzer (Editor). Nueva York, Raven Press, 1987.
- CABRANES JA: *Valoración de la Función Serotoninérgica Mediante el Test de Fluoxetina*. Comunicación al I Congreso Hispano-Argentino de Medicina Nuclear, Buenos Aires, 1991.
- CARRASCO JL, SAIZ J: Biología de las conductas violentas. *Revista de Monografías de Psiquiatría*, 10:28-30, 1998.
- COCCARO EF, SIEVER LJ, KLAR HM: Serotonergic studies in affective and personality disorder patients: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Archives of General Psychiatry*, 46:587-99, 1989.
- COCCARO EF, GABRIEL S, SIEVER LJ: Buspirone challenge: preliminary evidence for a role for central 5-HT_{1A} receptor function in impulsive aggressive behavior in humans. *Psychopharmacology Bulletin*, 26:393-405, 1990.
- COCCARO EF, SILVERMAN JM, KLAR HM y cols.: Familial correlates of reduced central serotonergic system function in patients with personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 51:318-24, 1994.
- COCCARO EF, KAVOUSSI RJ, BERMAN ME y cols.: Relationship of prolactin response to d-fenfluramine behavioral and questionnaire assessments of aggression in personality disordered males. *Biological Psychiatry*, 40:157-64, 1996.
- COCCARO EF, KAVOUSSI RJ, COOPER TB y cols.: Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *American Journal of Psychiatry*, 154:1430-5, 1997.
- CRAFT M, ISMAIL IA, KRISHNAMURDI D: Lithium in the treatment on aggression in mentally handicapped patients: a double-blind trial. *British Journal of Psychiatry*, 150:685-9, 1987.
- DE MEO M: Blunted prolactin response to fenfluramine in personality disorder patients. *Biological Psychiatry*, 25:84-9, 1989.
- FISHBEIN DH, LOZOVSKY D, JAFFE JH: Impulsivity, aggression and neuroendocrine response to serotonergic stimulation in substance abusers. *Biological Psychiatry*, 25:1049-66, 1989.
- HANDELSMAN L, HOLLOWAY K, KAHN RS y cols.: Hostility is associated with low prolactin response to M-CPP in abstinent alcoholics. *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 20: 824-9, 1996.
- HIGLEY JD, MEHLMAN PT, TAUB DM: Cerebrospinal fluid monoamine and adrenal correlates of aggression in free-ranging rhesus monkeys. *Archives of General Psychiatry*, 49:436-41, 1992.
- HIGLEY JD, MEHIMAN PT, HIGLEY SB y cols.: Excessive mortality in young free-ranging male nonhuman primates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration. 53:537-43, 1996.
- HJORTH S, CARLSSON A: Is pindolol a mixed agonist/antagonist at central serotonin receptors? *European Journal of Pharmacology*, 129:131-8, 1986.
- HODGE GK, BUTCHER LL: Catecholamine correlates of isolation-induced aggression in mice. *European Journal of Pharmacology*, 31:81-93, 1975.
- KANTACK KM, HEGSTRAND LR, EICHELMAN B: Facilitation of shock-induced fighting following intraventricular 5,7-dihydroxytryptamine and 5-hydroxydopa. *Psychopharmacology*, 74:157-60, 1981.
- KATZ RJ: Role of serotonergic mechanisms in animal models of predation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*, 4:219-31, 1980.
- KRUESI MJ, RAPOPORT JL, HAMBURGER S y cols.: Cerebrospinal fluid monoamine metabolites, aggression, and impulsivity in disruptive behavior disorders of children and adolescents. 47:419-26, 1990.
- KRUESI MJ, RAPOPORT JL, HAMBURGER S: CSF monoamine metabolites aggression and impulsivity in disruptive behavior disorders. *Archives of General Psychiatry*, 49:429-35, 1992.
- KYES RC, BOTCHIN MB, KAPLAN JR y cols.: Aggression and brain serotonergic responsivity: response to slides in male macaques. *Physiology and Behavior*, 57:205-8, 1995.
- LEYSON JE, VAN GOMPEL P, GOMMEREN W y cols.: Down regulation of serotonin-5₂ receptors sites in rat brain by chronic treatment with the serotonin-5₂ antagonists: ritanserin and setoperone. *Psychopharmacology*, 88:434-44, 1986.
- LIDBERG L, TUCK J, ASBERG M y cols.: Homicide, suicide and CSF 5HIAA. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71: 230-6, 1985.
- LIMSON R, GOLDMAN D, ROY A y cols.: Personality and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in alcoholics and controls. *Archives of General Psychiatry*, 48:437-41, 1991.
- LINNOILA M, VIRKKUNEN M, SCHEININ M: Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sciences*, 33:2609-14, 1983.
- LOPEZ-IBOR JJ, LANA F, SAIZ-RUIZ J: Conductas autolesivas compulsivas y serotonina. *Acta Luso-Española de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 18:316-25, 1990.
- MAK M, DE KONIG P, MOS J y cols.: Preclinical and clinical studies on the role of 5-HT₁ receptors in aggression. En *Impulsivity and Aggression* E Hollander, DJ Stein (Eds). Chichester, John Wiley, 1995.
- MANN JJ, STANLEY M, McBRIDE P y cols.: Increased serotonin and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicidal victims. *Archives of General Psychiatry*, 43:954-9, 1986.
- McMILLEN BA, CHAMBERLAIN JK, DA VANZO JP: Effects of housing and muricidal behavior on serotonergic receptors and interactions with novel anxiolytic drugs. *Journal of Neurotransmission*, 71:123-32, 1988.
- MEHLMAN PT, HIGLEY JD, FAUCHER I y cols.: Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Archives of General Psychiatry*, 151:1485-91, 1994.
- MEHLMAN PT, HIGLEY JD, FERNALD BJ y cols.: CSF 5HIAA, testosterone and sociosexual behaviors in free-ranging male rhesus macaques. *Psychiatry Research*, 72:89-102, 1997.
- MORAND C, YOUNG SN, ERVIN FR: Clinical response of aggressive schizophrenics to oral tryptophan. *Biological Psychiatry*, 18:575-8, 1983.
- MOS J, OLIVIER B: Differential effects of selected psy-

- choactive drugs on dominant and subordinate male rats housed in a colony. *Neuroscience Research Communications*, 2:29-36, 1988.
42. MOSS HB, YAO YK, PANZAK GL: Serotonergic responsivity and behavioral dimensions in antisocial personality disorder with substance abuse. *Biological Psychiatry*, 28:325-38, 1990.
 43. MOS J, VAN AKEN HH, VAN OORSCHOT R y cols.: Chronic treatment with naltoprazine does not lead to tolerance in its antiaggressive action, in contrast to haloperidol. *European Neuropsychopharmacology*, 6:1-7, 1996.
 44. MURRAY H: Explorations in personality. Nueva York, Oxford University Press, 1938.
 45. O'KEANE V, MOLONEY E, O'NEILL H y cols.: Blunted prolactin response to d-fenfluramine in sociopathy: evidence for subsensitivity of central serotonergic function. *British Journal of Psychiatry*, 160:643-6, 1992.
 46. OLIVIER B, VAN AKEN H, JAARSMA I y cols.: Behavioral effects of psychoactive drugs on agonist behavior of male territorial rats (resident-intruder model). En *Ethopharmacological Aggression Research*. B Olivier, KA Miczek, MR Kruk (eds). Nueva York, Alan R Liss, 1984.
 47. OLIVIER B, VAN DALEN D, HARTOG J: Serenics. *Drug News and Perspectives*, 3(5):261-71, 1990.
 48. OLIVIER B, BOUWKNECHT A: Animal models of impulsivity and aggression. 9º Congreso de la Asociación de Psiquiatras Europeos (Abstract S34-2). Copenhagen, 20-24, septiembre, 1998.
 49. ORTMANN R: Correlation between different measures of antiserotonin activity of drugs: study with neuroleptics and serotonin receptors blockers. *Naunyn-Schimiedebergs. Archives of Pharmacology*, 321:265-70, 1982.
 50. PINE DS, COPLAN JD, WASSERMAN GA y cols.: Neuroendocrine response to fenfluramine challenge in boys. *Archives of General Psychiatry*, 54:839-46, 1997
 51. POST RM: Effects of carbamazepine on noradrenergic mechanisms in affectively ill patients. *Psychopharmacology*, 87:59-63, 1985.
 52. ROY A, ADINOFF B, LINNOILA M: Acting out hostility in normal volunteers: negative correlation with levels of 5-HIAA cerebrospinal fluid. *Psychiatry Research*, 24:187-94, 1988.
 53. RYDIN E, SCHALLING D, ASBERG M: Rorschach rating: depressed and suicidal patients with low levels 5-HIAA in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Research*, 7:229-43, 1982.
 54. SHEARD MH, MARINI JL, BRIDGES CI: The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *American Journal of Psychiatry*, 133:1409-13, 1976.
 55. VAIZELLI L, BERNASCONI S: Aggressiveness by isolation brain serotonin turnover changes in different strains of rats. *Neuropsychobiology*, 5:129-35, 1979.
 56. VERHOEVEN WM, TUINIER S: The effect of buspirone on challenging behavior in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 40:502-8, 1996.
 57. VIRKKUNEN M, NUNTILAA, GOODWIN FK: Cerebrospinal fluid metabolite levels in male arsonists. *Archives of General Psychiatry*, 44:241-7, 1987.
 58. VIRKKUNEN M, DE JONG J, BARTKO J y cols.: Relationship of psychobiological variables to recidivism in violent offenders and impulsive fire setters: a follow-up study. *Archives of General Psychiatry*, 46:604-6, 1989.
 59. VIRKKUNEN M, RAWLINGS R, TOKOLA R y cols.: CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 51:28-33, 1994.