

# Neurocriminología

## Psicobiología de la violencia

Luis Moya Albiol  
(Editor y coordinador)

**PIRÁMIDE**



Editor y coordinador

**LUIS MOYA ALBIOL**

PROFESOR TITULAR ACREDITADO A CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGÍA DE  
LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Neurocriminología**  
Psicobiología de la violencia

EDICIONES PIRÁMIDE

# Relación de autores

**María Consuelo Bernal Santacreu**

Profesora contratada doctora interina.  
Departamento de Psicología Social.  
Universitat de València.

**Concepción Blasco Ros**

Profesora asociada.  
Departamento de Psicobiología.  
Universitat de València.

**Raquel Costa Ferrer**

Profesora contratada doctora.  
Departamento de Psicología de la Salud.  
Universidad Miguel Hernández, Elche.

**Esperanza González Bono**

Profesora titular acreditada a catedrática de Universidad.  
Departamento de Psicobiología.  
Universitat de València.

**Neus Herrero Sebastián**

Investigadora predoctoral.  
Departamento de Psicología.  
Universitat de València.

**Jesús Martín Ramírez**

Investigador en Sociopsicobiología de la Agresión.  
Departamento de Psicobiología e Instituto de Estudios Biofuncionales.  
Universidad Complutense, Madrid.

**Manuela Martínez Ortiz**

Catedrática de Universidad.  
Departamento de Psicobiología.  
Universitat de València.

**Patricia Mesa Gresa**

Profesora asociada.  
Departamento de Psicobiología.  
Universitat de València.

**Luis Moya Albiol (coord.)**

Profesor titular acreditado a catedrático de Universidad.  
Departamento de Psicobiología.  
Universitat de València.

**Tinca Polderman**

Profesora titular de Universidad.

Department of Complex Trait Genetics.  
Center for Neurogenomics and Cognitive Research (CNCR).  
VU University of Amsterdam.

### Irene Rebollo Mesa

Investigadora en Genética de la Conducta, Bioestadística y Bioinformática.  
Department of Nephrology and Transplantation.  
Guy's Hospital, King's College London.

### Ángel Romero Martínez

Investigador postdoctoral.  
Departamento de Psicobiología.  
Universitat de València.

### Alicia Salvador Fernández-Montejo

Catedrática de Universidad.  
Departamento de Psicobiología.  
Universitat de València.

### Miguel Ángel Serrano Rosa

Profesor titular de Universidad.  
Departamento de Psicobiología.  
Universitat de València.

# Índice

## Prólogo I

## Prólogo II

## Introducción

### 1. Definición y tipología de la agresión y la violencia

1. Introducción
  2. Definición de la violencia y términos relacionados
  3. Tipos de violencia
  4. Identificación de los diferentes tipos de violencia
  5. Tipos de agresores
  6. Marcadores biológicos
  7. Modelos animales de agresión y sus limitaciones
- Referencias

### 2. El cerebro violento

1. Introducción
    - 1.1. Estructuras cerebrales en animales
  2. Primeras aproximaciones al estudio de la agresión y la violencia
  3. Neuroimagen, lateralización cerebral y agresión
    - 3.1. Estudios con TAC
    - 3.2. Estudios con RM
    - 3.3. Investigaciones con TEP y TCEFS
    - 3.4. Integración de los resultados obtenidos mediante técnicas de neuroimagen
    - 3.5. Lateralización cerebral y agresión
  4. Papel del Sistema Nervioso Autónomo
    - 4.1. Actividad electrodérmica
    - 4.2. Frecuencia cardíaca
    - 4.3. Estudios con EEG
    - 4.4. Interpretación teórica de los resultados obtenidos
  5. Modelos explicativos
  6. Conclusiones
- Referencias

### 3. Consecuencias neurobiológicas del maltrato infantil

1. Introducción: definición y tipos de maltrato
2. Desarrollo cerebral posnatal y maltrato
3. Consecuencias del maltrato infantil sobre el desarrollo del Sistema Nervioso Central
  - 3.1. Hipocampo
  - 3.2. Amígdala
  - 3.3. Estructuras cerebelares
  - 3.4. Cuerpo caloso e integración hemisférica

- 3.5. Córtex cerebral
- 4. Variables moduladoras del maltrato infantil
  - 4.1. Tipología del maltrato
  - 4.2. Efectos según el género
- 5. El «ciclo de la violencia»: importancia de los cambios neurobiológicos
- 6. Conclusiones y perspectivas de futuro
- Referencias

## **4. Transmisión intergeneracional de la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja: factores neurobiológicos**

- 1. Introducción
- 2. Factores genéticos
- 3. Exposición prenatal a la testosterona y al cortisol
- 4. Déficits neuropsicológicos
- 5. Traumatismos craneoencefálicos
- 6. Correlatos neuroanatómicos
- 7. Sistema Nervioso Autónomo
- 8. Conclusiones
- Referencias

## **5. Cerebro y empatía: ¿la otra cara de la moneda?**

- 1. Introducción: orígenes de la empatía
- 2. La empatía como componente de la cognición social
- 3. Correlatos cerebrales de la empatía
- 4. Estudios sobre presentación de estímulos
  - 4.1. Estímulos emocionales
  - 4.2. Estímulos somatosensoriales
  - 4.3. Expresión de asco
  - 4.4. Estudios sobre dolor
- 5. Empatía y perdón
- 6. Conclusiones
- Referencias

## **6. Serotonina y violencia: una compleja interacción**

- 1. Introducción
- 2. Estudios de fluctuaciones en serotonina
  - 2.1. Estudios correlacionales en humanos
  - 2.2. Microdiálisis «in vivo» en animales de laboratorio
  - 2.3. Estudios sobre síntesis serotoninérgica: dietas con o sin triptófano
- 3. Receptores serotoninérgicos
  - 3.1. Estudios en animales de laboratorio
  - 3.2. Investigación en humanos
- 4. Estudios de neuroimagen
- 5. Interacción de la serotonina y los esteroides sexuales
- 6. Variables moduladoras. Principales conclusiones y perspectivas futuras
- Referencias

## **7. Rol de las catecolaminas en la agresión y en la violencia**

- 1. Introducción
- 2. Noradrenalina y adrenalina: su implicación en la agresión y la violencia
  - 2.1. Niveles de noradrenalina y agresión

- 2.2. Receptores implicados: alfa y beta-adrenérgicos
- 3. Dopamina y violencia
  - 3.1. Estudios genéticos sobre dopamina, agresión y violencia
  - 3.2. Agonistas y antagonistas dopaminérgicos: ¿qué efecto ejercen en la agresión?
- 4. Niveles de dopamina y su relación con la serotonina
- 5. Conclusiones y perspectivas de futuro
- Referencias

## **8. GABA, otras sustancias químicas y agresión**

- 1. Introducción
- 2. GABA y glutamato
  - 2.1. Equilibrio entre los aminoácidos excitatorios e inhibitorios
  - 2.2. Centros neurales de acción del glutamato y el GABA en las vías que regulan la agresión
  - 2.3. Estudios sobre receptores específicos
  - 2.4. Glutamato y GABA a nivel cortical
- 3. Otras sustancias neuromoduladoras
  - 3.1. Acetilcolina
  - 3.2. Óxido nítrico
  - 3.3. Histamina y sustancia P
  - 3.4. Otros neuropéptidos
- 4. Conclusiones
- Referencias

## **9. Interacción testosterona y agresión: evolución y estado actual de la cuestión**

- 1. Introducción: la testosterona como principal andrógeno
  - 1.1. El papel de la LH y la FSH
- 2. Estudios en roedores
- 3. Estudios en primates no humanos
- 4. Investigaciones en humanos
  - 4.1. Estudios en hombres
  - 4.2. Estudios en mujeres
- 5. Conclusiones
- Referencias

## **10. ¿Facilitan los esteroides anabolizantes-androgenizantes la expresión de la violencia?**

- 1. Introducción
- 2. El consumo de EAA en el deporte
  - 2.1. Atletismo y fútbol
  - 2.2. Levantadores de peso
  - 2.3. Culturistas
- 3. El abuso de EAA en hombres jóvenes
  - 3.1. Sin historial previo de consumo de EAA
  - 3.2. Con historial de uso de EAA
- 4. Estudios llevados a cabo en población criminal
- 5. EAA y violencia autodirigida: el suicidio tras el consumo
- 6. Conclusiones
- Referencias

## **11. Estrógenos, progestágenos y prolactina: otras hormonas implicadas en la agresión**

1. Introducción
2. Estudios en animales
  - 2.1. Inversión del rol sexual
  - 2.2. Estudios sobre receptores para estrógenos
  - 2.3. Agresión parental
3. Aromatización de la testosterona
4. Estudios en humanos
  - 4.1. Aromatización de la testosterona
  - 4.2. Síndrome premenstrual
  - 4.3. Prolactina y agresión
5. Conclusiones
- Referencias

## **12. Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y agresión**

1. Introducción
2. Estudios en animales
3. Estudios en primates no humanos
4. Estudios en humanos
  - 4.1. Niveles de cortisol
  - 4.2. Respuesta del cortisol a situaciones estresantes
5. Interacción T-C en relación con la agresión
6. Conclusiones
- Referencias

## **13. Competición, dominancia y marcadores biológicos**

1. Introducción
2. Modelos explicativos de la dominancia
3. Relación entre testosterona y dominancia
4. La competición como modelo de dominancia en seres humanos
  - 4.1. Estudios en el contexto deportivo
  - 4.2. Competición de laboratorio
  - 4.3. Respuestas cardiovasculares a la competición
  - 4.4. Variables moduladoras: importancia de los factores psicológicos
5. Modelo integrador: patrón de afrontamiento ante la situación
- Referencias

## **14. Genes, agresión y violencia**

1. Introducción
2. Estudios en animales
  - 2.1. Estudios de comparación de cepas
  - 2.2. Estudios de crianza selectiva
  - 2.3. Correlación entre genes del cromosoma Y y agresión
  - 2.4. El papel de la MAO-A
3. Estudios en humanos
  - 3.1. La genética de la conducta: conceptos generales
  - 3.2. El origen de la conducta agresiva: estudios de genética de la conducta
4. Conclusiones
- Referencias

## **15. La agresividad humana y el sistema inmune**

1. Introducción
2. Nociones básicas del Sistema Inmunológico



3. La relación bidireccional entre la agresividad y el Sistema Inmunológico: estudios clínicos
    - 3.1. El Sistema Inmunológico de personas con personalidad antisocial
    - 3.2. Estudios con administración de citoquinas en pacientes
  4. La agresión y el Sistema Inmunológico en seres humanos: estado actual de la cuestión
  5. El Sistema Inmunológico en la población general, ¿se relaciona con la hostilidad o hay algo más?
    - 5.1. Las enfermedades cardiovasculares y la hostilidad
    - 5.2. La relación inmunidad-hostilidad en situaciones de estrés
  6. El Sistema Inmunológico de los hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja
  7. Mecanismos explicativos propuestos
  8. Conclusiones y cuestiones abiertas
- Acrónimos  
Referencias

## **16. La relevancia del alcohol en la violencia**

1. Introducción
  2. Influencias genéticas
  3. Principales sistemas de neurotransmisión implicados
  4. Estructuras cerebrales implicadas
  5. Variables hormonales
  6. Déficits cognitivos/neuropsicológicos
    - 6.1. Funciones ejecutivas, memoria y atención
  7. Modelos explicativos
  8. Conclusiones
- Referencias

## **17. Déficits neuropsicológicos asociados a la relación entre abuso de cocaína y violencia: mecanismos neuronales facilitadores**

1. Introducción
  2. Dominios neuropsicológicos
    - 2.1. Empatía
    - 2.2. Funcionamiento ejecutivo
    - 2.3. Memoria
    - 2.4. Atención
  3. Género y combinación de cocaína y alcohol: factores precipitantes y facilitadores de la conducta violenta
  4. Correlatos neuronales
    - 4.1. Neurotransmisión
    - 4.2. Estructuras cerebrales
  5. Conclusiones
- Referencias

## **Créditos**

A Denis y a Ornella.

Quiero dar las gracias a todas las personas que han participado en este libro,  
y en especial a Ángel por su persistencia e interés, que han hecho posible la  
actualización de sus contenidos.

# Prólogo I

En el siglo XXI en el que vivimos las sociedades occidentales se caracterizan por un aumento progresivo del respeto y cumplimiento de los Derechos Humanos. Por ello, cada día queda menos espacio en nuestras vidas para la conducta violenta y la criminalidad, tanto si es llevada a cabo por grupos organizados o por individuos y ejercida contra otros seres humanos o animales de otras especies. Debemos felicitarnos por las nuevas leyes que van surgiendo que nos recuerdan que la violencia ya no es un comportamiento aceptado en nuestra sociedad.

Sin embargo, este progreso en los derechos ha dado lugar a un aumento de individuos que se comportan de forma violenta. Individuos a los que tenemos que ayudar para que reconozcan su error y se integren en una sociedad en la que tienen que cambiar para ser aceptados. En este nuevo avance de la sociedad todos jugamos un papel importante para educar en la no violencia y reinsertar a los que no entendieron las formas actuales en las que se basan las relaciones humanas.

Nuestras sociedades occidentales ya no juzgan la conducta violenta como «el mal», sino que consideran, como ya estableció la Organización Mundial de la Salud, la violencia como un problema de salud de las sociedades y, como tal, tienen que ser diagnosticadas sus causas, planificar actuaciones para su prevención y poner en marcha los tratamientos más eficaces. Todos ganaremos con ellos, desde una disminución del sufrimiento y la ruina de tantas vidas, incluyendo agresores y víctimas, al beneficio económico que supone vivir en una sociedad sin violencia.

Desde la perspectiva biopsicosocial, la violencia es entendida como el resultado de una compleja interacción entre factores biológicos, psicológicos y sociales. Por ello, la Neurocriminología juega un papel crucial tanto en la prevención de la violencia como en el diagnóstico de las causas de un comportamiento violento y en las intervenciones que son necesarias llevar a cabo para reinsertar a los individuos. La integración de los conocimientos de la Psicología y la Criminología con los actuales avances de la Neurociencia convierte a la Neurocriminología en una ciencia moderna que contribuye de forma importante a las necesidades actuales. A este respecto, es importante hacer constar que la investigación científica en este campo está muy avanzada a nivel mundial, y que es necesario poner estos conocimientos en manos de los profesionales para que puedan aplicarlos en los diferentes ámbitos en los que trabajan.

Este libro ofrece a todos los profesionales, que en su día a día tienen una responsabilidad en cuanto a la erradicación de la violencia, los conocimientos actuales sobre la contribución de las alteraciones en el funcionamiento del cerebro a la conducta

violenta y la criminalidad. La existencia de especialistas en Neurocriminología, que han sido formados en el conocimiento de las causas de la violencia desde una perspectiva biopsicosocial, supondrá un gran beneficio para la sociedad ya que contribuirán a la disminución de la violencia y la criminalidad.

Valencia, 30 de junio de 2015.

MANUELA MARTÍNEZ ORTIZ  
Doctora en Medicina y Cirugía  
Catedrática de Psicobiología

## Prólogo II

Todos los días estamos expuestos a un gran número de noticias e informaciones sobre actos agresivos y sucesos violentos. Algunos de ellos responden a la ficción, a series y películas que describen crímenes, asesinatos y homicidios, entreteniéndolo a la audiencia en la búsqueda de pruebas incriminatorias, circunstancias y pistas de los causantes del daño, junto a una larga lista de detalles de la agresividad y violencia desarrolladas durante la comisión del acto... La información sobre cómo matar o cómo hacer daño con gran crueldad entra directamente en nuestros cerebros sólo apretando el botón del televisor. Dificilmente se puede uno apartar totalmente de todo ello, dado el gran número de filmes que incluyen este tipo de sucesos. También es común el detalle de los sucesos, el análisis de la mente del asesino, las alusiones a su frialdad, capacidad de planificación, crueldad y saña, o a una infancia maltratada, desgraciada, falta de afecto...; la exposición al ensañamiento y a escenas que provocan repulsión es frecuente y cotidiana... Pero no toda la información sobre conducta agresiva y violenta que nos llega es a través de películas y series; una buena parte es a través de los informativos. Las masacres en numerosas partes del mundo ocasionadas por atentados terroristas, por guerras y enfrentamientos armados, las víctimas de asesinos ocasionales en la puerta de una discoteca u otros en serie a los que les descubren múltiples víctimas, a veces después de años de impunidad..., por no hablar de la llamada violencia de género, contra la mujer o... denominada como se quiera, se han convertido en una estadística tan macabra que raro es el día que no aparece alguna de estas noticias en nuestros informativos... Nos hemos acostumbrado también a ver actos agresivos entre animales de diversas especies, en numerosos tipos de documentales y canales... que, de forma más científica, nos presentan cuáles son el tipo y la finalidad de la agresividad que desarrollan los ciervos, leones o hienas, entre otros.

Probablemente, nunca los ojos humanos hayan sido capaces de ver tantas atrocidades y, especialmente, ser expuestos al desarrollo de las mismas... Cómo se ha ido fraguando la mente del asesino o cuáles son los grupos terroristas, sus pretensiones y fines..., también es información a la que estamos expuestos... ¿Nos lleva todo ello a un aprendizaje, a una falta de sensibilidad ante la violencia y sus consecuencias? ¿Son diferentes la agresión y la violencia desarrolladas por hombres, fundamentalmente, aunque también en algunas ocasiones por mujeres, de las que observamos en otras especies? ¿Lo aprendemos o somos directamente todos nosotros potenciales asesinos? Estas cuestiones son todavía materia abierta, a la que se han ido dando diversas respuestas a lo largo de la historia de la humanidad... ¿Pueden la educación, la cultura y

el bienestar ayudar a controlar esos posibles instintos violentos? ¿Están las sociedades más avanzadas libres de la lacra de agresión y violencia generalizadas?...

La actualidad de esta temática está fuera de toda duda. Somos todos conscientes de la carga de agresión y violencia que nos rodea, y muchas veces pensamos que todo ello ha ido en aumento, aunque lecturas, pinturas e imágenes de épocas anteriores no nos permiten concluir aquello de que épocas pasadas fueron mejores...; desde luego, no estuvieron exentas de masacres, atrocidades y muertes violentas. Tal vez en la actualidad tengamos sobre todo mayores oportunidades de conocer su incidencia y especialmente, a través de los nuevos sistemas de comunicación, dedicar un tiempo a saber los detalles, circunstancias y posibles causas que desencadenan los actos en sí mismos. Otro aspecto, muy importante, a tener en cuenta es que, además, estamos viviendo el período en que el reconocimiento más generalizado del papel de los factores biológicos en nuestro comportamiento sea mayor. En muchas de las informaciones y filmes se exponen conocimientos y teorías, más o menos fragmentarios, del papel de la testosterona, del lóbulo frontal, de la carga hereditaria..., por citar algunos, en el desarrollo de la violencia impulsiva, de la aparición de un psicópata... Estamos, en general, más dispuestos a aceptar estas causas y explicaciones, el reconocimiento de las neurociencias es mayor...

Por el tema en general y por el enfoque específico en particular, el presente libro supone una gran aportación en el momento actual. Este texto, coordinado por el profesor Luis Moya Albiol, y con la participación de un buen número de autores, presenta una visión actualizada del papel de los factores biológicos en el desarrollo de la agresión y de la violencia. En él se abordan, después de presentar cuestiones preliminares y fundamentales sobre la definición y tipología, temas básicos sobre las bases neurales, neuroquímicas —especialmente atendiendo a las neuroendocrinas— y genéticas de la agresión y violencia humanas. Al análisis de estos temas se añaden otros específicos y más recientes relativos a las consecuencias del maltrato infantil, el papel del sistema inmune y el análisis de la empatía. Este libro constituye una importante aportación al análisis y estudio de la conducta agresiva y violenta que nos permitirá profundizar y ahondar en sus bases, y en la medida en que más conozcamos, más podremos controlar esta conducta y sus consecuencias.

Valencia, enero de 2010.

ALICIA SALVADOR FERNÁNDEZ-MONTEJO  
Catedrática de Psicobiología

# Introducción

La violencia humana está presente en multitud de situaciones de nuestra vida, y lo ha estado en todas las sociedades y en todos los períodos históricos desde el principio de la humanidad. Ésta se produce a diversos niveles, que abarcan desde el más individual, como la violencia entre dos individuos, al más grupal, como aquella que se da en el caso de las guerras entre naciones. Por todo ello, en la actualidad existe una alta demanda social que reclama una intervención, llevada a cabo por profesionales y que actúe tanto a nivel de la prevención de la violencia y la criminalidad como en el tratamiento y rehabilitación de casos ya producidos. A lo largo de este manual, la agresión es entendida desde una perspectiva integradora, según la cual sería el resultado de una compleja interacción de diversas sustancias neuroquímicas y otros factores, entre los que se encuentran los ambientales, los neuroanatómicos, los hormonales, los genéticos y los moleculares. Además, todos ellos establecen una relación bidireccional o de *feed-back* con la conducta agresiva. Por ello, la existencia de especialistas en Neurocriminología, que han sido formados en el conocimiento de las causas de la violencia desde una perspectiva biopsicosocial, supone un gran beneficio para la sociedad, ya que contribuyen a la disminución de la violencia y la criminalidad.

Desde esta perspectiva bidireccional, un complejo sistema neural y diversas sustancias químicas en interacción regulan la violencia, y ésta, a su vez, puede modificar los sustratos neurobiológicos implicados en ella. La red neural de la agresión y de la violencia comprende diversas estructuras, que incluyen, entre otras, el hipotálamo, la amígdala, el lóbulo temporal y el lóbulo frontal. Por otra parte, la sustancia neuroquímica que guarda una relación más estrecha con la agresión y la violencia es la serotonina, aunque otras sustancias, como las catecolaminas, el GABA, el glutamato, la acetilcolina, el óxido nítrico, la vasopresina, la sustancia P, la histamina y los opioides endógenos, se encuentran también implicadas. Junto a todo ello, hay que tener en cuenta el efecto de otros sistemas como el endocrino y el inmunológico, ya que ambos están implicados en la regulación de estas conductas. Tampoco se puede dejar de lado el papel de la genética en la aparición de la agresión y de la violencia, ya que, cada vez más, diversos estudios están realizando el papel de genes específicos implicados en estas conductas. A todo este complejo entramado de factores interaccionados habría que añadir el ineludible efecto de la experiencia, en el que tendrían cabida algunos elementos como la gestación materna, el consumo de sustancias psicoactivas o el maltrato.

Por todo ello, el modelo que aquí se propone, y en el que se basa el desarrollo del presente manual, parte de una relación bidireccional y en constante cambio entre el



individuo y la conducta violenta, de forma que habría múltiples factores psicobiológicos que influirían en la disposición a adoptar conductas violentas. A su vez, el desarrollo o no de este tipo de comportamientos afectaría a todos estos factores. Se trata, por tanto, de un modelo integrador y holístico en el que varios sistemas neuronales en interacción entre ellos y con otros factores ambientales, neuroanatómicos, neuroquímicos, genéticos y moleculares, establecerían una relación bidireccional con la conducta agresiva y con la violencia. A mayor número de factores relacionados con la violencia o factores de predisposición-vulnerabilidad (alteraciones en circuitos neurales, baja serotonina, alta testosterona, etc.), mayor probabilidad de desarrollar la misma, mientras que el desarrollo de factores protectores como el trabajo en empatía, las técnicas de control de impulsos, etc., disminuiría la incidencia de actos violentos. La relación entre estos factores y la violencia no es estática, sino que sería cambiante en función de la situación y del período en el que se encuentra cada individuo. Por todo ello, además del trabajo en prevención, la intervención es un aspecto fundamental que podría modular la cronicidad de la violencia. Este modelo se presenta como aplicable a la población en general, más que a poblaciones específicas, como individuos con trastornos de la conducta antisocial, ya que en este tipo de poblaciones habría que reajustarlo y matizarlo adaptándolo a sus características particulares. El conocimiento de los factores psicobiológicos implicados en la conducta violenta puede ser útil tanto para establecer diagnósticos adecuados o perfiles de personas con propensión a esta problemática como para determinar las opciones de tratamiento más adecuadas en cada caso. También permite estimar el riesgo de reincidencia en personas violentas y evaluar el tratamiento llevado a cabo con el fin de controlar esta conducta. Por todo ello, supone un gran avance en la prevención y el tratamiento de esta problemática social.

El presente manual supone un acercamiento a los principales factores psicobiológicos relacionados con la agresión y la violencia. El libro va fundamentalmente dirigido a profesionales y estudiantes del ámbito de las Ciencias Criminológicas y de la Salud. De esta forma, es una obra adecuada para la formación universitaria, dentro de la formación obligatoria u optativa de las diferentes especialidades relacionadas con la prevención, la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de la violencia. Desde mi punto de vista, este trabajo supone una formación complementaria de gran ayuda en el desarrollo de una visión holística de la violencia, y puede ser considerado de gran utilidad para los estudiantes de grado y de máster de múltiples especialidades.

Los contenidos que aquí se presentan pueden ser aplicados a diversos ámbitos profesionales, como la investigación científica en diferentes áreas, incluyendo desde las Ciencias Criminológicas y de la Salud hasta las neurociencias y otras ciencias afines. Resulta así de gran utilidad en el campo de la Psiquiatría y la Psicología Clínica, ya que ofrece información adicional y específica que permite comprender la violencia, así como analizar diversos aspectos específicos relacionados con la misma, tanto en población sana como en poblaciones afectadas por diversas psicopatologías. Junto a ello, también

pueden ser útiles en el campo de la Neurología y la Neuropsicología, pues se lleva a cabo una extensa revisión de los circuitos neuronales implicados en la violencia que, al ser dañados y/o alterados, pueden incidir en esta conducta. Otras disciplinas que pueden hacer uso de los contenidos de este manual son la Psicología Social y afines, donde se trabaja en temáticas como el maltrato, las drogodependencias o la competición en el ámbito deportivo. En la Psicología Educativa y otras materias de la educación, puede ser de gran ayuda para el trabajo en prevención de la violencia y/o en el fomento de la empatía. Junto a ello, es un manual fundamental para las disciplinas relacionadas con las ciencias criminológicas y de la seguridad, ya que ayuda a obtener un mayor entendimiento de los factores biológicos implicados en la violencia, tanto en las conductas criminales como en otros tipos de conductas violentas. Por todo lo comentado, el presente manual puede ser de gran utilidad para los profesionales de la Psicología, de la Medicina y la Enfermería, de la Pedagogía y la Educación, para Trabajadores Sociales y otros profesionales de las ciencias sociales, para los criminólogos y profesionales de las ciencias de la seguridad y para cualquier otro profesional que lleve a cabo labores relacionadas con la prevención, el diagnóstico y/o el tratamiento de la violencia.

El manual está organizado en 17 capítulos que abordan diversos aspectos específicos de la violencia. El capítulo 1 ofrece una visión general del concepto y la tipología de la agresión y la violencia. Los capítulos 2 y 5 analizan los circuitos neuronales implicados en la violencia (capítulo 2) y en la empatía como aspecto a fomentar con el fin de prevenir la misma (capítulo 5), mientras que los capítulos 3 y 4 analizan los factores neurobiológicos relacionados con el maltrato infantil y la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja. La neuroquímica de la agresión y la violencia es desarrollada en los capítulos 6 al 8, que se centran en la serotonina como principal neurotransmisor implicado en estas conductas (capítulo 6), en el papel de las catecolaminas (capítulo 7) o en el de otras sustancias que han mostrado guardar una relación con la violencia (capítulo 8). Los capítulos 9 al 13 abordan la relación entre hormonas y conducta agresiva, a través de los estudios sobre la testosterona como principal hormona implicada (capítulos 9 y 10), sobre estrógenos, progestágenos y prolactina, como otras hormonas relacionadas (capítulo 11), sobre cortisol (capítulo 12) o sobre los marcadores biológicos (principalmente neuroendocrinos) de la competición (capítulo 13). Los dos siguientes capítulos ofrecen una panorámica general y actualizada sobre la genética de la violencia (capítulo 14) y sobre un aspecto de gran actualidad como es la relación entre el sistema inmunológico y la agresión (capítulo 15). El libro finaliza con dos capítulos dedicados al análisis de la relación entre la violencia y el abuso de alcohol (capítulo 16) y la cocaína (capítulo 17).

LUIS MOYA ALBIOL



# 1

## **Definición y tipología de la agresión y la violencia**

MANUELA MARTÍNEZ ORTIZ  
CONCEPCIÓN BLASCO ROS  
LUIS MOYA ALBIOL

### **1. INTRODUCCIÓN**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha puesto de manifiesto que la violencia supone un importante problema global de salud pública debido, principalmente, al impacto que ocasiona en las víctimas (Krug y cols., 2002). Las repercusiones son enormes, con grave perjuicio para la salud mental, física y social de las víctimas. Los asesinatos debidos a la violencia representan la «punta del iceberg». Muchos de los actos violentos no producen daños severos, por lo que no se denuncian, si bien, generalmente, las víctimas necesitan atención médica y psicológica.

Además del alto impacto personal que produce en las víctimas, hay que resaltar que la violencia no puede ser considerada como un asunto privado, sino como un problema social a escala mundial con notables repercusiones en la economía y el desarrollo de los países. La violencia supone para los estados un elevado coste anual en atención sanitaria, procesos legales y pérdida de la productividad, llegando a alcanzar en algunos países el 5 por 100 del producto interior bruto. Así, la incidencia de la violencia en la sociedad es tan alta que requiere la implicación de los científicos en su estudio. Pero, ¿cómo pueden los científicos contribuir a aminorar este problema mundial? Una posibilidad consiste en llevar a cabo investigaciones para comprender este comportamiento humano, con el objetivo final de identificar sus diferentes causas y poner en marcha programas de prevención e intervención apropiados. Más específicamente, los científicos implicados en el estudio de las bases biológicas de la violencia pueden contribuir determinando qué tipos de violencia tienen correlatos biológicos y en qué medida éstos pueden ser controlados o modificados. En este sentido, el objetivo de este capítulo es delimitar el concepto de violencia y establecer las principales tipologías que lo conforman. Para ello, se ofrece una definición general de la violencia y otros términos relacionados y se explican los principales tipos de violencia humana. Tras ello, se comentan algunos de los instrumentos de evaluación más empleados para medirla y se introduce la temática de los

tipos de agresores y los marcadores biológicos que los caracterizan. Para finalizar el capítulo, se dan algunas pinceladas sobre las limitaciones de los modelos animales empleados en el estudio de la violencia.

## **2. DEFINICIÓN DE LA VIOLENCIA Y TÉRMINOS RELACIONADOS**

Cualquier discusión sobre la violencia comienza necesariamente con una definición. Ello es una tarea difícil, ya que esta conducta es heterogénea en sus manifestaciones, lo que hace que sea muy complicado cubrir el amplio espectro en una única definición. Una de las primeras definiciones es la siguiente: «cualquier conducta que se lleva a cabo con la intención de causar daño a otro individuo» (Geen, 1990; Berkowitz, 1993). Además, el individuo que lleva a cabo el acto violento tiene que creer que la conducta causará daño a otro individuo, que intentará evitar esta conducta. En esta definición, mientras que la intención de dañar es un rasgo necesario y puede ser entendida como un objetivo inmediato, no se hace referencia a cuáles son los principales. Una definición más amplia del término ha sido propuesta por la OMS (Krug y cols., 2002), según la cual la violencia sería «el uso intencional de la fuerza física o el poder, tanto si es real como una amenaza, contra uno mismo, otro individuo o contra un grupo o comunidad, que resulta o tiene una alta probabilidad de acabar en lesiones, muerte, daño psicológico, alteraciones en el desarrollo o privación». Esta definición asocia la intencionalidad con la comisión del acto violento, independientemente del resultado que éste produzca. El uso del poder también puede ser utilizado para incurrir en negligencia o en conductas de omisión (tales como no proporcionar la alimentación necesaria, la medicación en caso de enfermedad, etc.), además de la perpetración de los actos violentos más comunes. Cuando la agresión-violencia es exagerada, persistente o expresada fuera de contexto, de acuerdo a las normas aceptadas generalmente por una sociedad y/o cultura determinadas, puede ser considerada como patológica (Nelson y Trainor, 2007).

Pese a la gran cantidad de literatura existente y al continuo esfuerzo mostrado por los investigadores dedicados al estudio científico de la agresión y la violencia, existe, todavía, un marcado desacuerdo sobre su preciso significado y sus causas. Lejos de ser un término único e inequívoco, la agresión es frecuentemente definida de forma inadecuada y usada con ambigüedad y con un exceso de significados. Esta multitud de diferentes conceptualizaciones es uno de los problemas principales en la literatura científica sobre la agresión (Ramírez y Andreu, 2006). Por otra parte, es importante señalar que existen algunos términos que guardan una estrecha relación con la violencia, que serán utilizados a lo largo del presente libro. En este sentido, con el fin de clarificar la terminología sobre esta temática, la tabla 1.1 recoge estos conceptos y las características principales de cada uno de ellos.

TABLA 1.1

## *Características principales del concepto de agresión y violencia y conceptos relacionados*

Concepto	Características
Agresión-violencia	<ul style="list-style-type: none"><li>— Términos equiparables en seres humanos.</li><li>— Referente: definición de la OMS.</li><li>— Intencionalidad.</li></ul>
Agresividad-hostilidad	<ul style="list-style-type: none"><li>— Actitud o inclinación a realizar actos violentos.</li><li>— No siempre da lugar a actos violentos.</li></ul>
Ira-cólera	<ul style="list-style-type: none"><li>— Activación del sistema nervioso autónomo.</li><li>— Umbral para la agresión disminuido.</li><li>— Diferenciación estado-rasgo.</li></ul>
Impulsividad	<ul style="list-style-type: none"><li>— Tendencia a actuar rápidamente y sin reflexión.</li><li>— No lleva necesariamente a la violencia.</li><li>— Menor control de impulsos y mayor predisposición a la violencia.</li></ul>
Conducta antisocial	<ul style="list-style-type: none"><li>— Falta de adecuación a las normas sociales.</li><li>— No se respetan los derechos de los otros.</li></ul>
Delincuencia	<ul style="list-style-type: none"><li>— Término jurídico.</li><li>— Puede llevar al castigo o condena legal.</li></ul>

Aunque la diferenciación entre agresión y violencia en seres humanos es muy compleja y ha sido muy discutida, a lo largo de este libro ambos términos serán considerados como sinónimos. Uno de los conceptos relacionados con la violencia es el de «agresividad u hostilidad», que haría referencia a «la actitud o inclinación que siente una persona o un colectivo humano a realizar actos violentos», por lo que incluiría las tendencias a agredir, aunque no siempre se reflejan en actos violentos. Estos términos también han sido definidos como «una evaluación negativa de las personas y objetos, frecuentemente acompañada por un claro deseo de hacer daño», siendo considerados por ello como una actitud negativa que va acompañada de sentimientos de indignación, desprecio y resentimiento hacia los otros y llegando en ocasiones a dar lugar a actos violentos (Ramírez y Andreu, 2006).

La «ira o cólera» reflejaría un estado de activación que implica patrones particulares del sistema nervioso autónomo (SNA) y del tono muscular, que darían lugar a una disminución en el umbral para la agresión. Se ha diferenciado entre la «ira estado» y la «ira rasgo». La primera ha sido definida como una experiencia subjetiva que, a través del tiempo y de las situaciones, generalmente hace referencia a un estado emocional que incluye malestar y consiste en sentimientos subjetivos que varían en intensidad, desde la irritación moderada o enfado hasta la furia intensa o furor. La «ira rasgo» puede ser considerada como un temperamento general con un bajo umbral para la reactividad, en el

que los sentimientos de enfado son vividos en respuesta a una amplia variedad de provocaciones relativamente inocuas, o como un patrón de reactividad restringido a clases específicas de estímulos para el individuo, como la competición, el rechazo o la percepción de injusticia (Van Goorzen y cols., 1994).

La «impulsividad» es un concepto multidimensional que implica la tendencia a actuar rápidamente y sin reflexión, y está relacionado con la autocontención de la propia conducta, el manejo de las emociones, el rápido procesamiento de la información, la búsqueda de novedad y la habilidad para demorar la gratificación. En principio, la impulsividad no tiene porqué llevar a la violencia, si bien puede ayudar a que ésta se produzca debido a la disminución del control de impulsos.

Por último, entre los términos relacionados con la violencia dentro del ámbito jurídico se encontrarían el de «conducta antisocial», o conjunto de comportamientos que reflejan un fracaso del individuo para adecuar su conducta a las expectativas de las figuras de autoridad, de las normas sociales o de los derechos de otras personas, y el de «delincuencia», término jurídico que haría referencia a la conducta antisocial que puede llevar a no cumplir las normas sociales y ser objeto de castigo legal. Es importante señalar que los/as niños/as y adolescentes con conductas antisociales padecen un alto riesgo de desarrollar comportamientos desadaptados en la edad adulta, tales como conductas criminales, aislamiento social, desempleo y trastornos psiquiátricos que incluyen depresión, ansiedad y abuso de sustancias. Además, todo ello supone un grave problema de salud pública, ya que los menores con conductas antisociales suponen para la sociedad un coste diez veces mayor que los menores con un desarrollo adecuado (Scott y cols., 2001).

### **3. TIPOS DE VIOLENCIA**

Es necesario establecer una tipología que caracterice, de forma cualitativa, las diferentes clases de violencia, así como las relaciones entre ellas. Hasta la actualidad, la investigación científica ha dado lugar a pocas tipologías generales, habiéndose centrado la mayoría de ellas en una parte del fenómeno, como, por ejemplo, en el tipo de acto violento, el tipo de víctima o en combinaciones específicas. En cualquier caso, una tipología integradora tendría que estar basada en diferentes criterios que cubran simultáneamente el espectro completo. Existen varias posibilidades, algunas de las cuales pueden estar basadas en:

- a) Las características del acto violento;
- b) Quién es el individuo violento;
- c) La motivación que guía al individuo a realizar el acto violento, y
- d) Las características de la víctima. Aunque se pueden llevar a cabo combinaciones de los diferentes criterios, no todas ellas son posibles.

Sin embargo, cuanto más específica es la clasificación, mayor es la posibilidad de hacer un diagnóstico más preciso de cada uno de los tipos de violencia:

- a) En función de las características del acto violento se puede diferenciar entre violencia física, sexual, psicológica y negligencia-omisión. Esta clasificación es bastante objetiva, y la información sobre cada subtipo de violencia puede ser completada con la frecuencia, la intensidad y la duración con que se lleva a cabo. La negligencia-omisión ha sido recientemente incorporada y se caracteriza por no llevar a cabo conductas necesarias para el bienestar de otro individuo.
- b) Dependiendo de quién comete el acto violento, la violencia puede ser clasificada en: 1) violencia dirigida hacia uno mismo, en la cual el individuo lleva a cabo actos que atentan contra sí mismo, como, por ejemplo, las autolesiones o la conducta suicida; 2) violencia interpersonal, en la que el acto violento es infligido por otro individuo o por un grupo reducido de individuos, como en el caso del abuso infantil, el maltrato de la pareja o la violación, y 3) violencia colectiva, que, generalmente, es llevada a cabo por grupos más grandes como los estados, grupos con una organización política u organizaciones no institucionalizadas, como, por ejemplo, las guerras o el terrorismo. Por otro lado, también se puede utilizar como criterio la edad o el género del perpetrador de la violencia. En función de la edad, se diferencia entre violencia infantil, juvenil y adulta, mientras que en función del género se puede distinguir entre violencia masculina o femenina.
- c) Centrándose en el objetivo principal y el control consciente de la conducta que lleva a cabo el perpetrador del acto violento, una clasificación, propuesta por Barrat (1991), diferencia entre: 1) violencia impulsiva (también denominada emocional, reactiva, hostil o afectiva); 2) violencia premeditada (también denominada instrumental, proactiva o depredadora), y 3) violencia relacionada con alteraciones médicas, lo que implica una patología.

En la actualidad, la dicotomía entre violencia impulsiva y premeditada se considera como el constructo más útil, si bien se han planteado algunas controversias (Bushman y Anderson, 2001). La diferencia entre estos dos subtipos de violencia está basada en tres aspectos fundamentales: 1) el objetivo principal; 2) la presencia de ira-hostilidad, y 3) el grado de planificación implicado. La violencia impulsiva es llevada a cabo con el deseo de dañar a otro individuo, siendo considerada como reactiva, y caracterizándose por ir acompañada de un estado de ánimo agitado o irritado y una pérdida del control sobre la propia conducta. Este tipo de violencia está determinada por altos niveles de activación del SNA y por una respuesta ante la provocación que va asociada a emociones negativas como la ira o el miedo (Blair, 2004; Meloy, 2006). Ante la presencia de una amenaza de peligro inminente, este tipo de violencia puede ser considerada como una respuesta defensiva, que forma parte del repertorio adaptativo de la conducta humana. Por el



contrario, esta violencia se convierte en patológica cuando las respuestas agresivas son exageradas en relación al estímulo que ha provocado la reacción emocional. Sin embargo, los límites entre la agresión patológica y otras formas «normales» de agresión no son claros en muchas ocasiones, por lo que individuos con agresión patológica pueden vivir o racionalizar su agresión dentro de los límites normales de la agresión defensiva o protectora (Siever, 2008). Por otra parte, la violencia premeditada está motivada por objetivos que van mas allá de hacer daño a otro individuo (como, por ejemplo, conseguir dinero), no está relacionada con un estado de agitación ni va precedida por una potente reacción afectiva, siendo llevada a cabo con una baja activación del SNA y un alto grado de consciencia y planificación. Representa una conducta planificada que, generalmente, no va asociada a la frustración o a una respuesta inmediata a la amenaza.

Recientemente, debido a que la dicotomía entre violencia impulsiva y premeditada no puede englobar todos los casos de violencia, ha surgido un tercer tipo, denominado violencia reactiva-proactiva, caracterizada porque si bien tiene como objetivo dañar a otro individuo, como ocurre en la violencia impulsiva, es llevada a cabo, sin embargo, con un alto grado de consciencia y planificación, que es una característica de la violencia premeditada.

Los trastornos mentales, como el trastorno explosivo intermitente, el trastorno por estrés postraumático, la agresión irritable y la depresión relacionada con la agresión, están asociados a una activación incrementada del SNA que puede contribuir a una violencia de tipo impulsivo. Por el contrario, los individuos diagnosticados de trastorno de conducta o de trastorno de personalidad antisocial muestran baja responsividad del SNA (Viding y cols., 2007), que puede llevar a una violencia premeditada, incrementada a través de una amortiguación de las respuestas emocionales habituales (Raine, 2002), de tal manera que las respuestas agresivas exageradas pueden aparecer tanto en estados de alta como de baja activación, y estar influidas por diferentes sistemas bioquímicos y anatómicos.

Por último, la violencia relacionada con las alteraciones médicas se caracteriza por ser un síntoma secundario a una condición médica, que incluye alteraciones psiquiátricas (trastorno de personalidad antisocial, psicopatía, etc.), y neurológicas (lesión cerebral, tumores, etc.), entre otras. Además, se pueden producir algunas combinaciones de esas tres categorías, ya que, comúnmente, la violencia impulsiva se asocia a los trastornos de personalidad, mientras que la violencia premeditada ha sido asociada a la psicopatía (Woodworth y Porter, 2002).

- d) Finalmente, basándose en las características de la víctima, se pueden utilizar dos criterios: 1) cuando la víctima guarda alguna relación con el perpetrador, y 2) cuando la víctima se clasifica en función de algunas características propias como la edad o el género. En el primer caso, se puede diferenciar entre: 1) violencia llevada a cabo por uno mismo; 2) por un familiar (maltrato infantil o de la pareja), y 3) por

alguien de la comunidad que no pertenece al entorno familiar (sea alguien conocido o un extraño). Considerando la edad de la víctima, se puede diferenciar entre: 1) niños; 2) jóvenes; 3) adultos, y 4) mayores.

#### **4. IDENTIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE VIOLENCIA**

Para la identificación de los diferentes tipos de violencia son necesarios instrumentos que sean lo más objetivos posible. Ello no supone un problema en el caso de los criterios *a*, *b* y *d* anteriormente señalados, ya que la información que se requiere para evaluarlos puede ser obtenida mediante preguntas muy objetivas, como ocurre, por ejemplo, con «The Conflict Tactic Scale» (Straus y cols., 1996; Straus y Douglas, 2004). No obstante, la dificultad es mayor cuando se trata del criterio *c*, es decir, la motivación que guía al perpetrador a realizar el acto violento. Para este último criterio se han desarrollado diferentes instrumentos de medida, que incluyen entrevistas estructuradas y semiestructuradas, y se centran, principalmente, en la distinción entre violencia impulsiva y premeditada: escalas de agresión impulsiva/premeditada (Stanford y cols., 2003), escala de impulsividad de Barratt (Patton y cols., 1995), entrevista de historial de conductas impulsivas (Schmidt y cols., 2004) y mediciones de laboratorio y psicométricas de impulsividad (Cherek y cols., 1997). Otros programas, como el Cuestionario de agresión de Buss-Perry (Buss y Perry, 1992) y el Inventario de ira estado, rasgo y expresión de ira (Spielberger, 1988 y 1996; Miguel-Tobal y cols., 2001), evalúan la violencia de un modo mucho más general. Además, existen cuestionarios que evalúan aspectos particulares, como el Cuestionario de actitudes morales sobre la agresión (Lagerspetz y Wesmman, 1980) y el Cuestionario de ira estado (Van Goorzen y cols., 1994).

#### **5. TIPOS DE AGRESORES**

Los científicos que investigan las bases biológicas subyacentes a los diferentes tipos de violencia están más interesados en el individuo como un todo que en actos específicos de violencia. Este conocimiento es necesario para poder diagnosticar cualquier alteración biológica que pueda incrementar la probabilidad de que un individuo lleve a cabo conductas violentas. En este sentido, se hace necesario ocuparse de tipos de agresores en lugar de tipos de violencia. Sin embargo, ¿es posible pasar de la conceptualización de la clasificación de la violencia a la clasificación de los individuos violentos? Por ejemplo, ¿se mueve un individuo que comete actos violentos siempre por el mismo tipo de motivación? (Barratt y Felthous, 2003). Si fuese así, los agresores que cometen actos de violencia impulsiva deberían ser diferenciados de aquellos que cometen actos de violencia premeditada. Además, se hace necesario determinar si esta clasificación podría ser aplicada en todas las edades en las que un individuo puede comportarse de forma

violenta (Dodge y cols., 1997; Vitiello y Stoff, 1997), tanto en hombres como en mujeres (Connor y cols., 2003), en todos los tipos de actos violentos (por ejemplo, físicos, psicológicos o sexuales), y en relación a todos los tipos de víctimas, como, por ejemplo, la pareja (Chase y cols., 2001). Otro aspecto importante a considerar es si esta tipología puede ser aplicada tanto a individuos sin alteraciones médicas como a aquellos cuya violencia es un síntoma secundario a una alteración médica.

Si bien las investigaciones sobre los diferentes tipos de agresores han sido bastante escasas, en la actualidad se están llevando a cabo estudios para encontrar pruebas diagnósticas que permitan identificar sus diferentes tipos. Por ello, sería realmente útil encontrar marcadores biológicos que hiciesen posible identificar los diferentes tipos de individuos violentos. Por ejemplo, ¿es posible identificar los distintos tipos de agresores en función de diferencias moleculares tales como el funcionamiento neuroquímico del cerebro o el polimorfismo genético? Ello contribuiría notablemente al desarrollo de estrategias para la predicción temprana, la prevención y el diseño de intervenciones específicas.

## **6. MARCADORES BIOLÓGICOS**

Hasta la actualidad, gran parte de los estudios realizados sobre marcadores biológicos de los diferentes tipos de individuos violentos se han centrado en los agresores impulsivos, abarcando desde aspectos genéticos hasta aquellos relacionados con el funcionamiento del cerebro. Sin embargo, sería importante establecer si estos marcadores permiten diferenciar entre agresores impulsivos y premeditados y, en consecuencia, ayudar a predecir la eficacia de tratamientos específicos, tanto desde el enfoque biológico como del psicológico o social. A este respecto, uno de los hallazgos mejor establecidos en las investigaciones neuropsicofarmacológicas es la relación existente entre el funcionamiento de la serotonina (5-HT) cerebral y la violencia impulsiva, de tal manera que una baja actividad de este neurotransmisor puede ser considerada como un marcador y predictor de violencia impulsiva en individuos tanto sanos como con patologías médicas (Lee y Coccaro, 2001). Además, el desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha contribuido a localizar el funcionamiento anormal de la 5-HT en el cerebro de aquellos individuos caracterizados por una violencia impulsiva. Sin embargo, sería necesario establecer si este marcador biológico es una característica únicamente de los individuos violentos de forma crónica o si también lo es de aquellos que llevan a cabo actos de violencia de manera episódica en un período específico de sus vidas.

Por otro lado, los marcadores genéticos pueden ayudar a predecir y prevenir de forma temprana la aparición de la conducta violenta. Aunque sería interesante realizar estudios en individuos caracterizados por ser predominantemente impulsivos o predominantemente premeditados en su conducta violenta, las investigaciones llevadas a cabo hasta la actualidad son escasas. Los estudios existentes se han centrado en la

identificación de marcadores genéticos específicos de la impulsividad, que incluiría la violencia impulsiva. Cabe señalar, a modo de ejemplo, que los genotipos TPH A218C han sido relacionados con la violencia impulsiva, pero sólo en el caso de pacientes impulsivos y no en el de individuos controles sanos (Staner y cols., 2002). Otros genes candidatos a estar relacionados con la violencia impulsiva, y el sistema serotoninérgico en el caso de los niños, han sido el alelo 452 TYR del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, para el inicio de la violencia (Mik y cols., 2007), y polimorfismos del gen del transportador de la 5-HT, para la agresión en general (Davidge y cols., 2004).

Además de los marcadores neuroquímicos y los genéticos, también se están llevando a cabo estudios con marcadores hormonales, inmunológicos o del SNA que pueden ser indicativos de un perfil determinado de persona violenta. A modo de ejemplo, cabe mencionar que algunos déficits cognitivos y neurobiológicos, tales como menor cociente intelectual, pobres habilidades verbales, menor amplitud del P300, discapacidad de la función prefrontal y menores niveles de ácido 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo, han sido repetidamente asociados con el violento impulsivo. Por el contrario, el violento premeditado muestra patrones neuropsicológicos y psicofisiológicos normales, con un sistema de control de impulsos intacto y un cociente intelectual en la media de la población, un funcionamiento prefrontal adecuado y una amplitud de la onda P300 en la normalidad (Ramírez y Andreu, 2006). A lo largo de este libro se analizarán en profundidad los diferentes marcadores biológicos que se conocen hasta la actualidad. En conclusión, la identificación de los diferentes tipos de agresores y de sus marcadores biológicos específicos puede incrementar la probabilidad de establecer tratamientos psicofarmacológicos y psicosociales efectivos para cada caso. A este respecto, se considera que el tratamiento psicofarmacológico es efectivo para reducir la violencia impulsiva, pero no la premeditada, en individuos encarcelados (Barratt y cols., 1997a), así como en niños y en jóvenes (Malone y cols., 1998; Steiner y cols., 2003). Sin embargo, dado que la conducta de cada individuo es el resultado de interacciones específicas entre variables biológicas, psicológicas y sociales, no se espera encontrar un único marcador para identificar cada tipo de individuo violento. Por ello, la información obtenida con los estudios biológicos debe incorporarse a aquella que procede de otras disciplinas, como la Psicología y la Sociología, con el fin de construir un cuadro completo de cada tipo específico de agresores (Barratt y cols., 1997b; Dolan y cols., 2002; Stanford y cols., 2003). Por último, cabe señalar que es necesario informar a los profesionales, a los políticos y a la población en general del progreso obtenido a partir de la investigación en relación a la clasificación de los agresores y sus características biológicas, psicológicas y sociales específicas, con el fin de desarrollar estrategias efectivas para tratar esta problemática.

## **7. MODELOS ANIMALES DE AGRESIÓN Y SUS LIMITACIONES**

La agresión animal, igual que la humana, no es un concepto unitario, existiendo varias clasificaciones. La primera fue llevada a cabo por Kenneth Moyer en 1968, utilizando como criterios los estímulos que provocaban la agresión, la finalidad de la misma y los patrones de respuesta observables (análisis etológico de la conducta), distinguiendo los siguientes tipos de agresión: depredadora, entre machos, inducida por el miedo, irritable, territorial, maternal, instrumental y relacionada con el sexo (Moyer, 1987). Esta clasificación fue ampliada por Brain (Brain y Benton, 1981) con los siguientes tipos: infanticidio, paternal y social femenina, quien, además, agrupó los diferentes tipos de agresión en: depredadora, conflicto social, parental, autodefensiva e infanticidio. Más recientemente, Archer estableció diferencias únicamente entre la competición por los recursos y la defensa ante el peligro (Archer, 1988). Por otro lado, los investigadores que estudian las bases biológicas de la agresión animal diferencian, en general, entre ofensa, defensa y depredación.

La conducta agresiva en animales ha sido analizada tanto en estudios de campo como de laboratorio. Los primeros se realizan en el contexto natural, sin la manipulación de variables, con la finalidad de definir la conducta en el contexto social y elaborar el etograma conductual de cada especie. Por otro lado, los estudios de laboratorio se han llevado a cabo, en la mayoría de los casos, con roedores machos, siendo el principal objetivo determinar los procesos básicos de la conducta agresiva que sirvan de complemento a los estudios llevados a cabo en seres humanos.

En general, a la hora de estudiar cualquier conducta, los modelos animales presentan multitud de ventajas en comparación con los estudios llevados a cabo en seres humanos, ya que, entre otras, permiten una mayor manipulación y control de variables, se caracterizan por una mayor objetividad y posibilitan el estudio del desarrollo de la conducta agresiva mediante estudios longitudinales. Aunque todas estas características son muy ventajosas, estos modelos también presentan inconvenientes, entre los que cabe destacar las limitaciones debidas a la extrapolación de los resultados obtenidos al ser humano, así como el hecho de que algunos procesos psicológicos, como la comunicación no verbal, la memoria simbólica y el pensamiento abstracto, no pueden ser estudiados de forma adecuada. Pese a las limitaciones, la investigación animal ha permitido obtener mucha información sobre los mecanismos conductuales, neurobiológicos y moleculares de la agresión.

En conclusión, si bien hay aspectos biológicos comunes a la agresión en animales y en seres humanos, tales como neurotransmisores, hormonas, estructuras cerebrales y genes implicados, también existen otros aspectos que son específicos para cada especie. Por todo ello, los datos procedentes de la investigación animal tienen que ser tomados como procesos básicos de los mecanismos subyacentes en seres humanos, siendo necesario llevar a cabo, conjuntamente, una investigación en seres humanos que permita analizar la violencia y diseñar programas de intervención para su control y tratamiento. A lo largo de los diversos capítulos que conforman este libro se irán ofreciendo datos obtenidos en

estudios llevados a cabo en animales, aunque el grueso de la investigación que se presenta está focalizado en trabajos realizados en seres humanos.

---

## REFERENCIAS

- Archer, J. (1988). *The behavioural biology of aggression*.
- Barratt, E. S. (1991). Measuring and predicting aggression within the context of a personality theory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(2), S35-9.
- Barratt, E. S. y Felthous, A. R. (2003). Impulsive versus premeditated aggression: Implications for mens rea decisions. *Behavioral Sciences & the Law*, 21(5), 619-630.
- Barratt, E. S., Stanford, M. S., Felthous, A. R. y Kent, T. A. (1997a). The effects of phenytoin on impulsive and premeditated aggression: A controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17(5), 341-349.
- Barratt, E. S., Stanford, M. S., Kent, T. A. y Felthous, A. (1997b). Neuropsychological and cognitive psychophysiological substrates of impulsive aggression. *Biological Psychiatry*, 41(10), 1045-1061.
- Berkowitz, L. (1993). *Aggression: Its causes, consequences and control*. McGraw-Hill, Inc.
- Blair, R. J. (2004). The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain and Cognition*, 55(1), 198-208.
- Brain, P. F. y Benton, D. (1981). *Multidisciplinary approaches to aggression research*. North Holland: Elsevier.
- Bushman, B. J. y Anderson, C. A. (2001). Is it time to pull the plug on the hostile versus instrumental aggression dichotomy? *Psychological Review*, 108(1), 273-279.
- Buss, A. H. y Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63(3), 452-459.
- Chase, K. A., O'Leary, K. D. y Heyman, R. E. (2001). Categorizing partner-violent men within the reactive-proactive typology model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69(3), 567-572.
- Cherek, D. R., Moeller, F. G., Dougherty, D. M. y Rhoades, H. (1997). Studies of violent and nonviolent male parolees: II. Laboratory and psychometric measurements of impulsivity. *Biological Psychiatry*, 41(5), 523-529.
- Connor, D. F., Steingard, R. J., Anderson, J. J. y Melloni, R. H., Jr. (2003). Gender differences in reactive and proactive aggression. *Child Psychiatry and Human Development*, 33(4), 279-294.
- Davidge, K. M., Atkinson, L., Douglas, L., Lee, V., Shapiro, S., Kennedy, J. L. y Beitchman, J. H. (2004). Association of the serotonin transporter and 5HT1Dbeta receptor genes with extreme, persistent and pervasive aggressive behaviour in children. *Psychiatric Genetics*, 14(3), 143-146.
- Dodge, K. A., Lochman, J. E., Harnish, J. D., Bates, J. E. y Pettit, G. S. (1997). Reactive and proactive aggression in school children and psychiatrically impaired chronically assaultive youth. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(1), 37-51.
- Dolan, M., Deakin, W. J., Roberts, N. y Anderson, I. (2002). Serotonergic and cognitive impairment in impulsive aggressive personality disordered offenders: Are there implications for treatment? *Psychological Medicine*, 32(1), 105-117.
- Geen, R. G. (1990). *Human aggression*. Buckingham: Open University Press.
- Krug, E. G., Dahlberg, L. L., Mercy, J. A., Zwi, A. B. y Lozano, R. (2002). *World report on violence and health*. Geneva: World Health Organization.
- Lagerspetz, K. S. y Wesmman, M. (1980). Moral approval of aggressive acts: A preliminary investigation. *Aggressive Behavior*, 6, 119-130.
- Lee, R. y Coccaro, E. (2001). The neuropsychopharmacology of criminality and aggression. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 46(1), 35-44.
- Malone, R. P., Bennett, D. S., Luebbert, J. F., Rowan, A. B., Biesecker, K. A., Blaney, B. L. y Delaney, M. A. (1998). Aggression classification and treatment response. *Psychopharmacology Bulletin*, 34(1), 41-45.
- Meloy, J. R. (2006). Empirical basis and forensic application of affective and predatory violence. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(6-7), 539-547.
- Miguel-Tobal, J. J., Casado-Morales, M. I., Cano-Vindel, A. y Spielberger, C. D. (2001). STAXI-2. *Inventario de expresión de ira estado-rasgo*. Madrid: TEA Ediciones.
- Mik, H. M., Ehtesham, S., Baldassarra, L., De Luca, V., Davidge, K., Bender, D., ... Beitchman, J. H. (2007). Serotonin system genes and childhood-onset aggression. *Psychiatric Genetics*, 17(1), 11.

- Moyer, K. E. (1987). *Violence and aggression. A physiological perspective*. Nueva York.: Paragon House Publishers.
- Nelson, R. J. y Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(7), 536-546.
- Patton, J. H., Stanford, M. S. y Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768-774.
- Raine, A. (2002). Annotation: The role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 43(4), 417-434.
- Ramírez, J. M. y Andreu, J. M. (2006). Aggression, and some related psychological constructs (anger, hostility, and impulsivity); some comments from a research project. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(3), 276-291.
- Schmidt, C. A., Fallon, A. E. y Coccaro, E. F. (2004). Assessment of behavioral and cognitive impulsivity: Development and validation of the lifetime history of impulsive behaviors interview. *Psychiatry Research*, 126(2), 107-121.
- Scott, S., Knapp, M., Henderson, J. y Maughan, B. (2001). Financial cost of social exclusion: Follow up study of antisocial children into adulthood. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 323(7306), 191.
- Siever, L. J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *The American Journal of Psychiatry*, 165(4), 429-442.
- Spielberger, C. D. (1988 y 1996). *Manual for the state-trait anger expression inventory*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Staner, L., Uyanik, G., Correa, H., Treméau, F., Monreal, J., Crocq, M. A., ... Macher, J. P. (2002). A dimensional impulsive-aggressive phenotype is associated with the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene: A pilot study in well-characterized impulsive inpatients. *American Journal of Medical Genetics*, 114(5), 553-557.
- Stanford, M. S., Houston, R. J., Mathias, C. W., Villemarette-Pittman, N. R., Helfritz, L. E. y Conklin, S. M. (2003). Characterizing aggressive behavior. *Assessment*, 10(2), 183-190.
- Steiner, H., Saxena, K. y Chang, K. (2003). Psychopharmacologic strategies for the treatment of aggression in juveniles. *CNS Spectrums*, 8(4), 298-308.
- Straus, M. A., Hamby, S. L., Boney-McCoy, S. y Sugarman, D. B. (1996). The revised conflict tactics scales (CTS2). *Journal of Family Issues*, 17, 283-316.
- Straus, M. A. y Douglas, E. M. (2004). A short form of the revised conflict tactics scales, and typologies for severity and mutuality. *Violence and Victims*, 19(5), 507-520.
- Van Goorzen, S. H., Fridja, N. C., Kindt, M. y Van de Poll, N. E. (1994). Anger proneness in women: Development and validation of the anger situation questionnaire. *Aggressive Behavior*, 20, 79-100.
- Viding, E., Frick, P. J. y Plomin, R. (2007). Aetiology of the relationship between callous-unemotional traits and conduct problems in childhood. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 49, s33-8.
- Vitiello, B. y Stoff, D. M. (1997). Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(3), 307-315.
- Woodworth, M. y Porter, S. (2002). In cold blood: Characteristics of criminal homicides as a function of psychopathy. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(3), 436-445.



## 2

# El cerebro violento\*

LUIS MOYA ALBIOL  
ÁNGEL ROMERO MARTÍNEZ

### 1. INTRODUCCIÓN

Hacia finales de los años setenta del pasado siglo se pensaba que las únicas hormonas implicadas en la conducta agresiva que producían un incremento de ésta eran las gonadales, especialmente los andrógenos. Además, al establecerse una relación unidireccional, la mayoría de los estudios experimentales se centraban en los efectos de la administración de testosterona sobre la agresión en machos gonadectomizados. Sin embargo, en la actualidad se acepta una conceptualización integradora que comprende un método mucho más complejo, en el que participan varios sistemas neurales en interacción entre ellos y con otros factores que establecen una relación bidireccional o de *feed-back* con la conducta agresiva. Por otra parte, también se ha producido un cambio de enfoque a la hora de estudiar los sustratos neurales que están en la base de la agresión y la violencia, ya que los primeros estudios establecían una relación directa entre algunas estructuras cerebrales y esta conducta, mientras que en la actualidad se defienden modelos neurales complejos formados por distintas áreas que actúan entre sí. Con el fin de delimitar el campo de estudio y ofrecer información actualizada, se realizará una breve introducción en la que se citarán las principales estructuras cerebrales relacionadas con la agresión animal, para pasar posteriormente a tratar el aspecto central de este capítulo, que es el sustrato neuroanatómico de la agresión humana.

#### 1.1. Estructuras cerebrales en animales

Existe un sustrato neuroanatómico que controla la expresión de la agresión animal que está formado por distintas estructuras neurales y sus interconexiones. Sin embargo, hay que considerar diversas variables a la hora de analizar las bases neuroanatómicas de la conducta agresiva. Entre ellas, cabe destacar, por un lado, la especie estudiada, ya que, aunque hay bastante similitud en mamíferos, hay aspectos más concretos de las vías neurales reguladoras de esta conducta que son específicos para cada especie (Nelson y Chiavegatto, 2001), y, por otro, el tipo de agresión (Siegel y cols., 1999), ya que, aunque hay mecanismos neurales comunes, también hay áreas cerebrales que presentan mayor



especificidad. Respecto a este segundo aspecto se ha establecido una extensa tipología de la agresión animal, pero, con el fin de ofrecer una perspectiva integradora, se diferenciará entre las categorías conductuales de ofensa, defensa y predación.

La investigación sobre las estructuras cerebrales implicadas en la agresión animal tiene sus orígenes hacia 1920. El enfoque inicial se basaba en el estudio del valor funcional de núcleos cerebrales concretos, mediante el uso de técnicas estereotáxicas que permitían la realización de lesiones y estimulaciones eléctricas. Sin embargo, estas técnicas tradicionales fueron duramente criticadas y parcialmente invalidadas, ya que no se puede establecer una relación directa entre una conducta determinada y la función de la zona dañada (al lesionarla se suprimen o alteran frecuentemente otras zonas adyacentes). Investigaciones posteriores que utilizaron técnicas histoquímicas y de degeneración neural permitieron identificar circuitos neurales más extensos. Por todo ello, la concepción más localizacionista del estudio de la agresión centrada en núcleos concretos ha dejado paso a otra más globalizada que abarcaría circuitos neurales más complejos, y en la que se produciría una actuación interrelacionada de las estructuras (Martín-Ramírez, 2000).

Aunque en un principio se pensaba que el sustrato neural de la agresión era el sistema límbico, actualmente se considera que esta conducta es controlada por diversos sistemas organizados de forma jerárquica (Siegel, 1997), que incluyen el mesencéfalo, el hipotálamo, la amígdala y el sistema límbico, otras estructuras subcorticales (como el hipocampo, el tálamo y el septum) y la corteza cerebral. A continuación se ofrecen las principales conclusiones extraídas de multitud de estudios que han analizado cada una de las estructuras mencionadas. El propósito de este apartado no es realizar una revisión exhaustiva, sino aglutinar, de forma breve y sencilla, los principales estudios sobre estructuras neurales y agresión en animales, todo ello para realizar una introducción a las bases neurales de la violencia humana que, además, posibilite establecer una comparación filogenética.

En cuanto al mesencéfalo, los estudios de lesión o de estimulación cerebral (eléctrica y/o química) en gatos y roedores han puesto de manifiesto que el área tegmental ventral regula la conducta ofensiva mientras que las neuronas dorsales de la sustancia gris periacueductal controlan la conducta defensiva y las ventrales la predatoria.

El hipotálamo desempeña un papel fundamental en el control de la conducta agresiva, y contiene tanto sistemas facilitadores como inhibidores de la misma. Además, hay que destacar la relevancia de sus conexiones con diversas estructuras telencefálicas y con el mesencéfalo, ya que las lesiones que desconectan el hipotálamo del mesencéfalo eliminan la conducta agresiva provocada por el hipotálamo, aunque cuando la lesión se produce en la propia estructura puede cambiar la intensidad o probabilidad de ocurrencia de la conducta y ésta no desaparece (Halasz y cols., 2002). Para Kruk y Haller (2001), el hipotálamo es un nodo crucial en el circuito neural de la agresión, ya que es el único lugar en el que se puede evocar la agresión de forma consistente en diferentes especies.

Resumiendo gran cantidad de estudios llevados a cabo en las últimas décadas (Gómez-Jarabo, 1999; Sowards y Sowards, 2002) se puede afirmar que la estimulación cerebral del hipotálamo medial provoca la conducta ofensiva, la del dorsal desencadena patrones conductuales de defensa y la del hipotálamo lateral facilita la conducta predatoria.

La amígdala es otra de las estructuras cerebrales que desempeña un papel central en la regulación de la agresión animal. Grosso modo, la amígdala basolateral (formada por los núcleos lateral, basolateral y basal) estimula el ataque defensivo, pero no afecta a la predación, mientras que la amígdala corticomedia (formada por los núcleos central y medial) facilita el ataque defensivo e inhibe la predación. Las principales proyecciones de la amígdala han sido relacionadas con la agresión en roedores. De esta forma, la proyección de la amígdala corticomedia tiene un doble efecto inhibitorio, ya que inhibe la participación activante del hipotálamo y es activante del septum (estructura que desempeña un papel inhibitorio sobre la agresión). La proyección de la amígdala basolateral lleva a cabo, sin embargo, un doble efecto excitatorio, ya que activa a las estructuras primarias de integración mesencefálica y al hipotálamo (Niehoff, 2000).

Otras estructuras límbicas también ejercen un papel inhibitorio (Siegel y Edinger, 1983; Siegel y Pott, 1988). En este sentido, la lesión del cíngulo incrementa la agresión irritativa en gatos y perros, la del septum incrementa la conducta defensiva en roedores, y la de la estría terminal aumenta la conducta predatoria en ratas. Además, la superficie inferior o ventral del hipocampo desempeña un papel activador en el ataque predatorio en gatos, mientras que la superficie superior o dorsal tiene un papel inhibitorio en el mismo.

Otras estructuras cerebrales relacionadas con la conducta agresiva en animales son el tálamo, el bulbo olfatorio, el órgano vomeronasal y la corteza cerebral (Valzelli, 1983; Gómez-Jarabo, 1999; Martín-Ramírez, 2000). Diversos núcleos talámicos pueden ejercer efectos facilitadores o inhibidores de las distintas conductas agresivas, ya que la estimulación de los núcleos dorso-medial y paraventricular del tálamo provoca agresión, mientras que la lesión del tálamo ventral la inhibe (Valzelli, 1983). La extirpación del bulbo olfatorio en ratones elimina la agresión entre machos, posiblemente debido a la reducción de los olores. Asimismo, los estudios con hembras señalan la importancia del órgano vomeronasal para la agresión durante la lactancia. El córtex cerebral controla la conducta agresiva tanto a nivel de los sistemas sensomotores necesarios para su expresión como mediante su función inhibidora. Sin embargo, algunos estudios en ratas han mostrado que tras la decortificación completa se conservan la mayor parte de los elementos conductuales relacionados con la locomoción, el cuidado corporal, la alimentación y la agresión.

El objetivo central de este capítulo consiste en analizar y recopilar, de forma resumida, información proveniente de muy diversas fuentes sobre el controvertido tema de las bases neurales de la violencia humana. Para ello, se describirán desde las primeras aproximaciones al estudio de esta temática hasta los estudios más actuales sobre neuroimagen y agresión. Posteriormente, se abordará el papel del Sistema Nervioso

Autónomo (SNA) sobre esta conducta y se enunciarán algunos modelos explicativos actuales que intentan ofrecer una conceptualización amplia que dé cabida a las investigaciones sobre cerebro y agresión.

## **2. PRIMERAS APROXIMACIONES AL ESTUDIO DE LA AGRESIÓN Y LA VIOLENCIA**

Los estudios de estimulación cerebral indicaron que las principales áreas cerebrales facilitadoras de la agresión son la amígdala, el hipocampo y diversas estructuras tegmentales, mientras que las supresoras son el septum, la zona ventromedial de los lóbulos frontales y el área central de los lóbulos temporales (Martínez-Selva, 1995). Otras investigaciones llevadas a cabo en primates no humanos resaltaron el papel facilitador del hipotálamo.

En general los principales resultados de los trabajos sobre lesiones cerebrales coinciden con la investigación animal. Gran parte de los hallazgos obtenidos están basados en la Psicocirugía, que pretende suprimir, reducir o controlar la conducta de individuos extremadamente violentos mediante lesiones quirúrgicas localizadas. Los supuestos en los que se basa han sido duramente criticados y han generado dudas acerca de que sea adecuada su utilización, ya que presupone que las funciones conductuales se encuentran localizadas en áreas restringidas, que existe una correspondencia entre las funciones de un área cerebral y el problema del paciente, y que, como consecuencia de una intervención, no se producirá ningún otro daño importante (Bridgeman, 1991). Las lesiones estereotáxicas de la amígdala, centradas fundamentalmente en el núcleo basolateral (López-Muñoz y cols., 2000), parecen tener mayor efectividad para reducir la agresión y menores efectos colaterales (aunque pueden ser graves). Es la lesión más utilizada para disminuir o inhibir la conducta agresiva excesiva en seres humanos, aunque estos efectos no se han producido en la totalidad de los estudios. Además, tanto la amigdalectomía como la hipocampectomía disminuyen la agresividad en pacientes epilépticos de gravedad (Sachdev y cols., 1992). La cingulectomía reduce la intensidad y duración de los ataques de ira, agitación y ansiedad y produce un incremento de la docilidad, tanto en primates no humanos como en seres humanos. Las lesiones en el hipotálamo disminuyen la agresión en personas con conductas violentas incorregibles, aunque esta intervención es peligrosa y poco recomendable por la implicación de esta estructura en la regulación de funciones básicas. En línea con estos resultados, investigaciones posteriores han puesto de manifiesto que en pacientes con un bajo CI, daño cerebral severo, consumo de drogas, violencia refractaria y/o comportamientos de automutilación, la estimulación bilateral mediante microelectrodos de la región posterior del hipotálamo reduce la frecuencia de las agresiones tras la intervención y durante los meses posteriores a ésta (Cordella y cols., 2010; Franzini y cols., 2005; 2013; Hernando y cols., 2008; Kuhn y cols., 2008).

Estudios ya clásicos también describieron resultados positivos en personas altamente agresivas tras lesionar los núcleos intralaminares y dorsomediales del tálamo (Spiegel y cols., 1953). La lobotomía temporal bilateral (con extirpación de la amígdala) produce el síndrome de Klüver y Bucy, caracterizado por disminución de la agresividad, hipersexualidad, bulimia, amnesia, falta de emocionalidad, alteración de la personalidad, deterioro de la conducta social y «ceguera psíquica». Lesiones en el córtex orbitofrontal y las regiones prefrontales adyacentes producen alteraciones caracterizadas por impulsividad y agresión (Davidson y cols., 2000). El síndrome del lóbulo frontal consiste en un patrón de cambios conductuales que incluye falta de conciencia de las consecuencias de la propia conducta, pérdida de habilidades sociales, impulsividad, distractibilidad, frivolidad, indiferencia emocional, incremento de la hostilidad y agresividad y falta de control de impulsos (Leskauskas y cols., 2010).

Los datos procedentes del análisis de pacientes con tumores cerebrales han indicado que aquellos que van acompañados de comportamientos agresivos y de incrementos de la irritabilidad y la hostilidad se localizan principalmente en los lóbulos temporal y frontal, en la circunvolución cingular y en el hipotálamo. Además, un estudio en pacientes con daño cerebral localizado en la amígdala y en las conexiones occipito-límbicas tras accidentes cerebrovasculares en las arterias cerebrales posteriores describió un incremento de la expresión de la ira y la irritabilidad en un pequeño porcentaje de casos. Los síntomas tuvieron una duración aproximada de 2 semanas y remitieron transcurrido este breve período de tiempo (Botez y cols., 2007).

Diversos estudios indicaron que alrededor del 50 por 100 de los sujetos detenidos por delitos violentos y de los homicidas encarcelados presentaban electroencefalogramas (EEG) anómalos. Las anomalías no llegaban a representar, generalmente, una franja epiléptica, afectaban con elevada frecuencia al lóbulo temporal y consistían en un enlentecimiento del EEG (el nivel de violencia correlacionaba positivamente con la actividad de las ondas lentas delta, y negativamente con la actividad alfa). Se han atribuido diversas posibles causas a este enlentecimiento, como son un retraso en la maduración, daños cerebrales o una activación disminuida (Wong, 2001). Según Raine (1993), los patrones irregulares de sueño podrían ser habituales en criminales, y afectarían notablemente a las ondas electroencefalográficas. Aunque esta posibilidad ha sido poco analizada en los estudios sobre agresión (Michael, 2001), recientemente se ha descrito mayor número de despertares y un sueño menos eficiente en sujetos antisociales con trastorno de personalidad *borderline* (Lindberg y cols., 2003).

En 1970, Mark y Ervin sugirieron, en su polémico libro *Violence and the Brain*, que algunas formas de violencia humana intensa tienen su origen en trastornos derivados de ataques epilépticos del lóbulo temporal. Señalaron que un elevado porcentaje de criminales agresivos mostraban EEG anómalos indicativos de un daño en el lóbulo temporal, que podía provocar un trastorno que denominaron «síndrome de descontrol episódico». Éste consistía en la presentación de episodios paroxísticos de conducta

violenta difusa, dirigida contra personas u objetos del entorno, que duran desde minutos hasta horas, que aparecen de forma impredecible y que van seguidos de fatiga y somnolencia junto a estados amnésicos. Se sugirió que existe una base orgánica que explica dicho trastorno, ya que en un estudio de exploración neuropsicológica de cerca de 300 sujetos (Elliot, 1982) se observaron anomalías en la Tomografía Axial Computerizada (TAC) como asimetrías de los ventrículos laterales o zonas de atrofia cortical. En los últimos años se ha indicado que pacientes con síndrome de descontrol episódico presentan una ejecución similar en diversos tests de evaluación del funcionamiento del lóbulo frontal que pacientes con lesiones en el córtex prefrontal orbital-medial (Best y cols., 2002), y se han señalado diversos factores que modulan la relación entre epilepsia y violencia (Marsh y Krauss, 2000).

Algunas enfermedades infecciosas cursan con un incremento de la agresión (Simón, 1983). Por ejemplo, el virus de la rabia provoca lesiones en el sistema límbico, fundamentalmente en los lóbulos temporales, generando comportamientos violentos que se caracterizan por irritabilidad extrema, incrementos de la conducta agresiva, hipersexualidad y ataques irracionales. La encefalitis vírica de von Economo consistió en una epidemia mundial en 1924 con origen infeccioso que producía lesiones en la región anterior del hipotálamo y en la sustancia gris periacueductal que cursaba con pobre control de impulsos y explosiones de violencia. La Encefalitis Letárgica, o enfermedad del sueño, es una infección generalizada del cerebro que produce conducta desinhibida, labilidad emocional, reducción del sentido moral, conducta violenta o impulsiva y automutilación.

El incremento de actos violentos puede acompañar a otras alteraciones, como diversos trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, algunos tipos de demencias seniles, traumatismos cerebrales, síndrome de Korsakoff y síndrome de Lesch-Nyham, entre otras. Respecto a este último, algunas investigaciones en ratas han puesto de manifiesto que el antagonista del receptor D1 de la dopamina bloquea el comportamiento de autolesión inducido por la L-Dopa, por lo que ha sido propuesto como terapia potencial en pacientes afectados por este síndrome (Breese y cols., 1990). Además, el abuso del alcohol y otras sustancias psicoactivas también guarda estrecha relación con la hostilidad y el comportamiento agresivo. En un estudio reciente, se ha indicado que los hombres con alto grado de hostilidad mostraron un incremento mayor de la agresión tras el abuso del alcohol, por lo que se ha enfatizado el papel de las diferencias individuales (Giancola, 2002).

### **3. NEUROIMAGEN, LATERALIZACIÓN CEREBRAL Y AGRESIÓN**

El desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha hecho posible obtener información adicional sobre la relación entre el cerebro y la conducta agresiva, ya que permiten medir directamente las alteraciones funcionales y estructurales que pueden estar relacionadas

con la violencia (Das y cols., 2002) y con la psicopatía (Dolan, 2002; Blair, 2003). A grandes rasgos, los estudios de casos con Resonancia Magnética (RM), TAC, Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) y Tomografía Computerizada por Emisión de Fotones Simples (TCEFS), junto con los datos obtenidos mediante EEG y pruebas neuropsicológicas, han puesto de manifiesto la existencia de anomalías estructurales y funcionales en los lóbulos temporales y frontales de diversas muestras de sujetos violentos (Bassarath, 2001; Das y cols., 2002; Dolan, 2002; Wong, 2001; Wood, 2003).

### **3.1. Estudios con TAC**

Aproximadamente la mitad de los estudios con TAC no hallaron diferencias en estructuras cerebrales entre los grupos controles y experimentales tras utilizar distintas muestras de sujetos, como pedófilos, atracadores de la propiedad, asesinos, individuos que han cometido incesto, asaltantes, pacientes con síndrome de descontrol episódico y exhibicionistas. Sin embargo, cuando se han encontrado diferencias, apuntan hacia alteraciones temporales en los agresores sexuales, especialmente en pedófilos y asaltantes sexuales violentos, pero no en individuos agresivos y asaltantes no sexuales y en asesinos. A grandes rasgos, estos estudios no han mostrado anomalías en el lóbulo frontal de agresores sexuales, aunque en otro estudio se observaron áreas menores en los lóbulos frontales y temporales de pedófilos (Wright y cols., 1990).

Otra investigación llevada a cabo en esquizofrénicos (como muestra de sujetos no criminales) puso de manifiesto la existencia de un agrandamiento de la cisura de Silvio al comparar sujetos violentos con no violentos, lo que indicaría una alteración de la región frontotemporal en esquizofrénicos violentos (Convit y cols., 1996). En esta misma línea, se ha descrito un incremento de cambios eléctricos (medidos mediante EEG) y estructurales (datos aportados por la TAC) en los lóbulos temporales de pacientes psiquiátricos que puntuaron alto en violencia, en comparación con aquellos de puntuaciones medias o bajas (Wong, 1994).

### **3.2. Estudios con RM**

En el primer estudio que incluyó la RM (Tonkonogy, 1991) se seleccionó, mediante TAC, RM y EEG, a pacientes psiquiátricos (hombres y mujeres) afectados por alteración mental orgánica debida al abuso del alcohol, accidentes cerebrovasculares o traumatismo craneoencefálico. Se encontró un mayor índice de lesiones en el lóbulo temporal anterior inferior del subgrupo de sujetos que presentaban episodios frecuentes de conducta violenta, estando la mayor parte de las ocasiones (cuatro de cada cinco) localizadas en el hemisferio izquierdo. Los autores concluyeron que la violencia puede ser el resultado de pérdida unilateral de tejido en la región amigdalohipocámpal del lóbulo temporal. Aunque este estudio fue válido por ser el primero en emplear RM para evaluar daños

cerebrales en personas violentas, tenía algunas limitaciones, como el hecho de que la muestra estaba formada por sujetos con alteraciones mentales severas, por lo que los resultados tienen que ser tomados como preliminares, al poder estar los déficits más relacionados con la enfermedad que con la violencia en sí misma.

Chesterman y cols (1994) hallaron que en seis de los diez pacientes psiquiátricos violentos estudiados (seis esquizofrénicos y cuatro con trastorno de personalidad, todos hombres) aparecía una atrofia temporal medial, y en otros dos estudios se ha descrito alteraciones cerebrales morfológicas en las áreas frontotemporales de asesinos (Sakuta y cols., 1998) y de agresores sexuales violentos (Aigner y cols., 2000). En el año 2000 se realizó el primer estudio utilizando la RM para evaluar los déficits cerebrales en grupos antisociales, concretamente varones con trastorno de personalidad antisocial que no estaban institucionalizados (Raine y cols., 2000). En este estudio, la confidencialidad de los sujetos fue mantenida de forma que no se pudiesen emprender acciones legales contra ellos, ya que muchos reconocieron haber cometido crímenes. Estos individuos eran propensos a la agresión impulsiva, y mostraron una reducción del 11 por 100 del volumen total de sustancia gris prefrontal en comparación con los controles (sujetos sanos sin alteración), del 13,9 por 100 en comparación con el grupo de drogodependientes (de alcohol o que abusan de sustancias como sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, opiáceos, cocaína, alucinógenos, etc.), y del 14 por 100 en comparación con el grupo de pacientes psiquiátricos (formado por esquizofrénicos, pacientes con trastornos del estado de ánimo, con trastornos de ansiedad y con otros trastornos de personalidad). Estos resultados apoyan la existencia de un déficit estructural en el trastorno de personalidad antisocial, aunque hay que tener en cuenta que el estudio se llevó a cabo únicamente en varones y que los resultados informan de que hay un patrón correlacional entre déficits prefrontales y el trastorno de personalidad antisocial, pero no relaciones causales.

Por otro lado, se ha descrito una asociación entre la reducción de la sustancia gris neocortical frontal y la agresión emocional en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Woermann y cols., 2000). En este sentido, los pacientes con epilepsia en el lóbulo temporal y episodios de agresividad mostraron una disminución de la sustancia gris que fue más marcada en el lóbulo frontal izquierdo que los pacientes con el mismo trastorno pero sin episodios agresivos. Sin embargo, no se han observado diferencias en el volumen de la amígdala y del hipocampo al comparar pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con o sin episodios de agresividad. Por ello, se ha argumentado que las funciones del hemisferio dominante parecen desempeñar un papel más importante en el desarrollo del síndrome de descontrol episódico, ya que pacientes aquejados por este trastorno presentan menores anormalidades focales derechas y mayores anormalidades bilaterales o izquierdas que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal pero sin trastorno intermitente explosivo (Van Elst y cols., 2000). Además, la mayor agresividad también se ha relacionado con un tipo poco frecuente de epilepsia, la del giro cingulado,

aunque el riesgo de violencia y/u otros comportamientos desajustados remiten tras la cingulectomía (Alkawadri y cols., 2011).

Hasta el año 2001 no había evidencia empírica sólida sobre déficits estructurales en psicópatas. Laakso y cols. (2001) estudiaron a 18 agresores violentos con trastorno de la personalidad antisocial y alcoholismo. Se encontró una correlación positiva entre puntuaciones altas en la escala de psicopatía y tamaño reducido de ambos hipocampos. Los autores interpretaron el hallazgo en el sentido de que la falta de temor o pavor ante el peligro de estos sujetos podría ser el correlato clínico del mismo. Sin embargo, no utilizaron grupo control y la muestra era de tamaño reducido.

La tabla 2.1 presenta, de forma resumida, los primeros estudios que emplearon la RM para evaluar el cerebro de personas violentas. Desde el año 2000 se han realizado multitud de estudios que han profundizado en la temática, tanto en sujetos sanos como en sujetos que presentan alguna psicopatología. A continuación, se describen, a modo de ejemplo, algunos de los trabajos más actuales que han abordado esta problemática.

**TABLA 2.1**  
*Primeros estudios sobre RM y agresión en humanos*

<b>Autores</b>	<b>Muestra</b>	<b>Resultados</b>
Tonkonogy (1991)	Pacientes psiquiátricos con alteración orgánica (hombres y mujeres).	Mayor lesión lóbulo temporal anterior-inferior en violentos (mayor en hemisferio izquierdo).
Chesterman y cols. (1994)	Pacientes psiquiátricos violentos (hombres esquizofrénicos o con trastorno de personalidad).	Atrofia temporal medial.
Sakuta y cols. (1998)	Asesinos (hombres).	Alteraciones morfológicas en áreas frontotemporales.
Aigner y cols. (2000)	Agresores sexuales violentos (hombres).	Alteraciones morfológicas en áreas frontotemporales.
Raine y cols. (2000)	Trastorno de personalidad antisocial (hombres con agresión impulsiva).	Reducción de volumen total de la sustancia gris prefrontal (respecto a controles sin alteración, drogodependientes y pacientes psiquiátricos).
Woermann y cols. (2000)	Síndrome de descontrol episódico (hombres agresivos y no agresivos).	Correlación positiva entre la reducción de la sustancia gris neocortical frontal y la agresión emocional (mayor en hemisferio izquierdo).
Tebartz van Elst y cols. (2000)	Síndrome de descontrol episódico (hombres y mujeres agresivos y no agresivos)	Atrofia de la amígdala o lesiones periamigdaloides (mayor bilateral o izquierda en agresivos impulsivos).



Laakso y  
cols.  
(2001)

Psicópatas (hombres).

Correlación positiva entre alto grado en psicopatía y  
tamaño hipocampal reducido.

Con el fin de analizar si la variación en el proceso emocional puede contribuir a la conducta agresiva y desafiante, se han evaluado estas conductas en una amplia muestra de niños y adolescentes sanos en relación al volumen (mediante RM estructural) de dos regiones corticales con importante implicación en el procesamiento emocional: el córtex cingulado anterior (CCA) y el córtex prefrontal ventromedial (Boes y cols., 2008). Los resultados del estudio mostraron que los sujetos con mayores niveles de agresión y desafío presentaron un menor volumen del CCA derecho, pero únicamente en el caso de los chicos y no en el de las chicas. Este hallazgo sugiere que una variación anatómica en el CCA podría reflejar variaciones funcionales que se manifiestan como diferencias de comportamiento, hipótesis que se ve respaldada por diversas investigaciones que han implicado a esta estructura cerebral en la conducta social y en la violencia (Devinsky y cols., 1995). En este sentido, se ha descrito una actividad disminuida en la parte caudal derecha del CCA al visualizar estímulos con significado emocional negativo en chicos con trastornos de conducta en relación con un grupo control (Sterzer y cols., 2005; Stadler y cols., 2007). También se ha observado una disminución en la densidad de transportadores de serotonina en el CCA en relación con la agresión impulsiva (Frankle y cols., 2005). Además, un conocido factor de riesgo genético para este tipo de agresión ha sido asociado a una disminución del volumen global del córtex cingulado (Meyer-Lindenberg y cols., 2006).

El estudio mediante RM estructural ha puesto de manifiesto que los rasgos psicopáticos en adolescentes de ambos géneros se relacionan con mayor volumen cerebral en el putamen, el asa peduncular y el córtex frontal inferior del hemisferio izquierdo, y el córtex prefrontal superiomedial, el orbitofrontal y las regiones temporales mediales del hemisferio derecho (Cummings, 2015; Glenn y cols., 2013). No obstante, los rasgos psicopáticos se relacionan con un menor volumen cerebral en el córtex frontal medial derecho y en los lóbulos parietales superior e inferior izquierdos. Las anomalías estructurales en las regiones frontales y temporales han sido asociadas a la pobre toma de decisiones y a la baja regulación emocional hallada en los psicópatas. Por otra parte, las de las regiones estriatales se han relacionado con la búsqueda de sensaciones y los comportamientos dirigidos a la recompensa en las personas con rasgos psicopáticos (Cummings, 2015; Glenn y cols., 2013).

Diversos estudios longitudinales han señalado que las alteraciones estructurales que presentan las personas con trastorno antisocial podrían estar presentes desde la infancia, contribuyendo al desarrollo de la personalidad durante la etapa adulta (Glenn y cols., 2013). Además, las diferencias de género en dicho trastorno serían explicadas por diferencias estructurales en el córtex prefrontal, específicamente en el volumen de materia gris del córtex prefrontal orbitofrontal y medial, que es menor en hombres que en

mujeres (Raine y cols., 2011). Más concretamente, dichas anomalías serían el incremento del volumen de material gris en el lóbulo parietal inferior y de materia blanca en el precúneo. Otras investigaciones han analizado las estructuras cerebrales mediante imágenes de RM con tensor de difusión, que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos, es decir, la densidad de dichas partes del cerebro que conlleva una determinada restricción del movimiento del agua. Así, se describió anisotropía en jóvenes, especialmente hombres, en el giro lingual izquierdo, en el precúneo bilateral, en el giro frontal superior derecho y en el temporal-medial derecho, por lo que estas estructuras cerebrales eran más densas y se produjo mayor restricción en el movimiento del agua (Dolan, 2010; Jiang y cols., 2015).

En otro trabajo llevado a cabo en sujetos sanos se ha observado que la exposición repetida a la violencia en los medios produce una respuesta disminuida, tanto en la corteza orbitofrontal lateral derecha como en las vías de conexión de esta estructura con la amígdala (Kelly y cols., 2007). Una función reducida en esta red neuronal ha sido asociada con una disminución del control en una amplia variedad de comportamientos, incluida la agresión reactiva. En este sentido, los autores hallaron la respuesta reducida en aquellos sujetos con mayor agresión reactiva.

Al analizar sujetos con psicopatología se ha puesto de manifiesto que las personas con esquizofrenia e historia de violencia muestran una impulsividad elevada, pero puntuaciones semejantes en la capacidad de asumir riesgos y en la empatía que controles sanos (Kumari y cols., 2009). Además, se halló una correlación negativa entre la impulsividad y el volumen de la materia gris orbitofrontal en ambos grupos de sujetos y entre la primera y el volumen del hipocampo en el grupo de pacientes. Estos resultados sugieren que la impulsividad disfuncional, pero no la funcional, es elevada en los pacientes con esquizofrenia que presentan una propensión a repetir actos violentos, y esto, a su vez, parece estar asociado con un volumen reducido tanto de la materia gris del córtex orbitofrontal como del hipocampo. Por tanto, la predicción del riesgo de violencia y las estrategias de manejo de la esquizofrenia pueden beneficiarse de la inclusión de medidas específicas para el rasgo de impulsividad disfuncional.

Por otra parte, una revisión de la literatura sobre los trabajos con RM funcional indica que en las tendencias psicopáticas, caracterizadas por un riesgo elevado, tanto para la agresión reactiva como para la instrumental, se produce una alteración del funcionamiento de la amígdala en el aprendizaje de estímulo-refuerzo y del córtex frontal ventromedial en la representación de las expectativas del refuerzo (Crowe y Blair, 2008), deficiencias que interfieren en la moral, la socialización y la toma de decisiones. También presentarían una hipersensibilidad del estriado ante estímulos que no generan recompensa, así como alteraciones en el funcionamiento del córtex prefrontal ventromedial. El funcionamiento anormal de estas estructuras afectaría a su habilidad para responder de forma flexible y consecuente al ambiente, disminuyendo la capacidad para controlar su comportamiento e incrementando la probabilidad de presentar

conductas antisociales. Además, los déficits en la empatía cognitiva y emocional vendrían parcialmente explicados por alteraciones en el córtex prefrontal ventromedial, el sistema de las neuronas espejo y el córtex cingulado. Por último, el empobrecimiento emocional se relacionaría con un funcionamiento inadecuado de la amígdala, los lóbulos temporales, el giro fusiforme y el fascículo uncinado (Cummings, 2015).

En las últimas décadas se ha incrementado considerablemente el número de investigaciones sobre la neuroanatomía y neurofisiología de la psicopatía. De este modo, ha sido asociada a la reducción de la actividad en regiones límbicas y paralímbicas como la amígdala, el hipocampo, el giro parahipocampal, los córtex cingulado anterior y posterior, el estriado ventral y la ínsula. Además, también se ha destacado el hipofuncionamiento de las áreas de asociación entre los córtex temporal y frontal, así como en las áreas sensoriales del córtex visual posterior, el córtex somatosensorial parietal y estructuras motoras como el cerebelo y el córtex motor primario. No obstante, estos resultados no son unánimes, puesto que también se ha descrito una mayor actividad cerebral en determinadas estructuras que habían mostrado un hipofuncionamiento en respuesta a tareas de laboratorio (Cummings, 2015; Koenings y cols., 2011). En cualquier caso, la psicopatía se caracteriza por una alteración del funcionamiento en los cuatro lóbulos cerebrales, así como en diversas estructuras subcorticales.

En resumen, los estudios con RM están empezando a encontrar diferencias morfológicas en diferentes tipos de agresores. Muchos de los hallazgos recientes no han sido todavía replicados, y aunque hay grandes diferencias anatómicas, las vías de conexión concretas o los mecanismos neurobiológicos subyacentes no han sido completamente esclarecidos. A pesar de ello, diversas estructuras cerebrales, como la amígdala, el córtex cingulado, el lóbulo temporal y el córtex prefrontal aparecen, vinculadas de forma reiterativa a una mayor predisposición a la violencia, tanto en sujetos sanos como en aquellos afectados por diversas psicopatologías.

### **3.3. Investigaciones con TEP y TCEFS**

Otros datos proceden de técnicas más actuales de neuroimagen, como son la TEP y la TCEFS. Mientras que no se han encontrado diferencias localizadas en el metabolismo de la glucosa en ofensores sexuales, se ha descrito una disminución del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en el lóbulo frontal de pacientes violentos, pacientes con el síndrome de descontrol episódico y niños «molestos», y en el lóbulo temporal izquierdo de los dos primeros. Para Laurence Tancredi, ex director del «Health Law Program» de la Universidad de Texas, este tipo de estudios ha puesto de manifiesto que un gran número de delincuentes violentos reincidentes muestran menor metabolismo en el córtex temporal izquierdo, y que cuando los delincuentes muestran poca culpabilidad, arrepentimiento o comprensión del significado de sus actos hay también menor actividad en el córtex frontal izquierdo. Además, la alteración en el lóbulo frontal facilita la

conducta violenta debido a que causa una incapacidad de la comprensión de conceptos como «bueno» o «malo» o de entender las consecuencias de los propios actos, mientras que la alteración temporal produce brotes aleatorios de rabia y violencia junto con un bajo control de impulsos, pero no impide que se retenga el input cortical para entender el significado social del comportamiento.

Goyer y cols. (1994 y 1996) han encontrado una correlación negativa entre la ratio metabólica de la glucosa cerebral regional (RMGCr) y el FSCr a nivel prefrontal y la conducta agresiva en 17 pacientes psiquiátricos con alteraciones de la personalidad, lo que apoya la idea de alteración prefrontal y violencia. Estos estudios sugieren que las regiones orbitofrontal, prefrontal superior y temporo-parietal insular izquierda pueden estar implicadas en la regulación de la conducta agresiva. En este sentido, Soloff y cols. (2000) han observado mayor actividad serotoninérgica en el córtex prefrontal orbital y medial de sujetos controles que en pacientes con personalidad *borderline*.

Tras comparar 40 pacientes psiquiátricos con historia de agresión con 40 pacientes no agresivos mediante TCEFS, los primeros mostraron una disminución de la actividad en el córtex prefrontal, un incremento en los lóbulos frontales anteromediales y en los ganglios basales izquierdos y alteraciones en el sistema límbico y en el lóbulo temporal izquierdo (Amen y cols., 1996). En otro estudio llevado a cabo en varones (Intrator y cols., 1997) se mostró que los sujetos psicópatas necesitaron mayor FSCr para las tareas relacionadas con el procesamiento emocional de las palabras que los controles. Las vías implicadas en el procesamiento léxico incluyeron regiones fronto-temporales, mediales frontales y subcorticales (como el tálamo y el fascículo arcuato).

Raine (1994) comparó el cerebro de 22 asesinos en serie (20 hombres y dos mujeres) y 22 sujetos no violentos mientras realizaban una tarea atencional que consistía en pulsar un botón para registrar la aparición del dígito 0 de entre un conjunto de números y letras. Se observó que los asesinos se caracterizaban por una alteración prefrontal, ya que la utilización de glucosa en el córtex prefrontal y el córtex orbitofrontal era notablemente menor durante el test. No se encontraron alteraciones en otras regiones del cerebro (áreas prefrontales más profundas, como el área frontal medial a nivel de los ventrículos laterales, zonas frontales posteriores a la prefrontal y las regiones temporal y parietal), lo que indica una alteración específica del área prefrontal.

En otro estudio se encontró una hipoactivación de la región cerebral prefrontal (zonas laterales y medias) y una hiperactivación de la amígdala derecha, pero no de la izquierda, de 41 asesinos al compararlos con un grupo control (Raine y Buschbaum, 1997). Al reanalizar los datos (Raine y cols., 1998), los asesinos fueron clasificados en dos grupos: aquellos que habían realizado una planificación del asesinato y aquellos que asesinaron de forma impulsiva y emocional. En comparación con los controles, únicamente los asesinos impulsivos mostraron disminuciones del metabolismo del córtex prefrontal lateral. Además, mostraron mayor ratio metabólica en el hipocampo, la amígdala, el tálamo y el cerebro medio del hemisferio derecho que los asesinos que lo habían planificado y que

los sujetos control (Davidson y cols., 2000).

Aunque en estudios previos los déficits prefrontales también se han observado en esquizofrénicos, los asesinos se diferencian de éstos en la extensión de la alteración (Raine y Buschbaum, 1996). De este modo, mientras que los esquizofrénicos muestran una reducción del metabolismo de la glucosa a nivel frontal y a nivel temporal y parietal derechos durante la realización de una tarea atencional (Buschbaum y cols., 1990), los asesinos muestran déficits específicos en el córtex prefrontal, pero no en las regiones temporales y parietales. Las investigaciones científicas apuntan a que las anomalías en los lóbulos frontal y temporal subyacen al comportamiento agresivo en las personas con esquizofrenia. De hecho, los estudios con TCEFS han indicado que los la menor actividad en los córtex prefrontal orbitofrontal y temporal del hemisferio derecho incrementa la probabilidad de violencia (Soyka, 2011).

Los resultados de los estudios de Raine y cols. plantean una teoría prefrontal de la violencia, en la que los asesinos se caracterizarían por una alteración prefrontal selectiva. Además, los datos de otro estudio (Raine y cols., 1994) también han mostrado una disminución significativa del metabolismo de la glucosa en el cuerpo calloso de los asesinos, lo que refuerza la teoría de una alteración de la lateralización cerebral en agresores violentos.

### **3.4. Integración de los resultados obtenidos mediante técnicas de neuroimagen**

Según la hipótesis de Raine y Buschbaum (1996), los datos obtenidos podrían ser indicativos de que alteraciones en diferentes áreas cerebrales pueden predisponer a distintos tipos de delitos, ya que hay una tendencia a encontrar una relación entre las alteraciones frontales y los ofensores y violadores violentos, y entre las alteraciones temporales y los agresores sexuales menos violentos, como pedófilos e individuos que cometen incesto. Esta hipótesis, sin embargo, no explica la totalidad de los datos, ya que hay estudios que han detectado alteraciones temporales en violadores sexuales violentos. Por ello, se podría plantear la existencia de un continuo en el que las alteraciones frontales y la violencia «no sexual» estarían en un polo del mismo, y las alteraciones temporales y las ofensas sexuales en el otro. La zona intermedia del mismo estaría ocupada por diferentes grados de ambas alteraciones (temporales y frontales) y una mezcla de ambas conductas (sexual y violenta). La psicopatía se encontraría, además, en el polo de las alteraciones frontales y la violencia.

Una revisión bibliográfica llevada a cabo por Raine y Yang (2006) resume los principales hallazgos de la investigación de imágenes cerebrales tanto en la conducta antisocial como en el razonamiento moral, e integra estos hallazgos en un modelo neural de la moral y de la conducta antisocial. En resumen, se argumenta lo siguiente:

1. Las áreas clave que se encuentran funcional o estructuralmente afectadas en la población antisocial incluyen las regiones dorsal y ventral del córtex prefrontal, la amígdala, el hipocampo, el giro angular, el córtex cingulado anterior y el córtex temporal.
2. Las regiones más comúnmente activadas en las tareas de juicio moral son el córtex prefrontal medial y ventral, la amígdala, el giro angular y el cíngulo posterior.
3. Las áreas cerebrales asociadas tanto con el razonamiento moral como con la conducta antisocial se superponen significativamente.
4. La ruptura de normas y la conducta inmoral de personas antisociales y de psicópatas puede deberse en parte a deficiencias en estas regiones cerebrales que subyacen a la cognición y a la emoción moral.
5. Mientras que la deficiencia en el sistema emocional de la moral puede ser primordial en antisociales, también es posible una perturbación de la cognición moral y de los sistemas cognitivo-emocionales.

Sin embargo, los estudios que han utilizado técnicas de neuroimagen no están libres de problemas metodológicos. Por una parte, la muestra utilizada, ya que, en ocasiones, hay poca cooperación por parte de los sujetos, en otras se ha trabajado con muestras de reducido tamaño o de amplia heterogeneidad y, además, se han empleado grupos de control no similares a los experimentales. Otro aspecto importante es la técnica empleada, ya que hay una disociación entre las técnicas estructurales y las funcionales y un uso combinado de éstas poco frecuente. También hay que tener en cuenta el tipo de diseño experimental utilizado, ya que muchos son estudios de casos y hay pocos estudios experimentales (siendo la mayoría de ellos correlacionales). Además, hay que considerar otros aspectos a la hora de elaborar conclusiones: en primer lugar, los diversos tipos de agresión, ya que los resultados apuntan hacia diferentes áreas cerebrales en función de la premeditación o emocionalidad de la agresión infligida; en segundo lugar, la aparición o no del sentimiento de culpabilidad y del arrepentimiento, y, por último, señalar que todos los datos de que se dispone en el caso de psicópatas y asesinos provienen de sujetos que en muchas ocasiones no han logrado sus objetivos, ya que han sido detenidos (Raine, 2002).

### **3.5. Lateralización cerebral y agresión**

Según la teoría tradicional de la lateralización, la violencia está en parte determinada por daños cerebrales en el hemisferio izquierdo, concretamente por una alteración fronto-temporal-límbica localizada en los córtex temporal y frontal anterior y en la amígdala e hipocampo (Yeudall, 1982). Una teoría más reciente propone que los individuos violentos están menos lateralizados para los procesos verbales, ya que se ha observado una disminución del metabolismo de la glucosa en el cuerpo calloso de asesinos (Raine y

Buchsbaum, 1996). Los estudios de escucha dicótica han puesto de manifiesto una menor lateralización de las funciones lingüísticas en psicópatas, ya que se encontró una asimetría auditiva y visual reducida para el material lingüístico, donde los psicópatas no presentaban la esperada ventaja del oído y ojo derecho sobre el izquierdo (Hare y McPherson, 1984; Raine y cols., 1990a). Además, tal y como se ha señalado anteriormente, al comparar entre asesinos impulsivos y los que actuaban con premeditación o sujetos controles, los primeros mostraron mayor ratio metabólica en distintas regiones cerebrales del hemisferio derecho (Davidson y cols., 2000).

Según la teoría de Geschwind y Galaburda (1987), la exposición prenatal a altos niveles de T puede llevar a que el crecimiento neural del hemisferio izquierdo sea más lento, produciendo una dominancia del hemisferio derecho y aumentando de esta forma la probabilidad de zurdera. La teoría de la menor lateralización presupone la existencia de un mayor número de zurdos, con una representación bilateral del lenguaje, entre delincuentes y criminales que en la población general. En uno de estos estudios (Grace, 1987) se describió una asociación entre el grado de zurdera y la severidad del trastorno de conducta. Ellis y Ames (1989) encontraron mayor número de zurdos en grupos de delincuentes, pero otros estudios no han ratificado esta relación. Entre estos últimos, Hare y Forth (1985) describieron incluso un exceso de individuos con fuerte dominancia del hemisferio derecho entre individuos agresivos, mientras que Feehan y cols. (1990) encontraron un alto porcentaje de individuos ambidiestros entre delincuentes.

Recapitulando, hay que indicar que los resultados no han sido unánimes, aunque se han descrito algunos problemas metodológicos marcados por diferencias en la conceptualización de la agresión, de la preferencia lateral, y en los grupos control utilizados. En un estudio más reciente (Coren, 1998) se ha sugerido la posibilidad de una mayor incidencia de conducta antisocial entre zurdos. Para verificar esta hipótesis se ha evaluado la conducta antisocial de 694 hombres en la escuela superior mediante siete indicadores de delincuencia: luchas, detenciones, suspensos, violación de la prohibición de fumar, amigos con problemas, problemas con los profesores y faltas frecuentes a las clases. Los resultados de su estudio indican que los zurdos eran más propensos a realizar esas conductas, lo que interpretaron como evidencia empírica indirecta de los efectos conductuales de la testosterona. En línea con estos resultados, un estudio posterior con aproximadamente 8.000 hombres puso de manifiesto la existencia de una mayor ratio de zurdera tanto en aquellos con un historial previo de criminalidad como en un subgrupo de agresores sexuales, específicamente pedófilos, en comparación con la población general (Bogaert, 2001).

Por otra parte, el volumen de la materia gris de la corteza orbitofrontal izquierda predijo el 34 por 100 de la varianza en los niveles de agresión autoinformada en población de riesgo psiquiátrico. Cuando la impulsividad no fue controlada, esta estructura predijo sólo el 26 por 100 de la varianza de la agresión, mientras que la corteza orbitofrontal derecha no predijo en grado alguno la conducta violenta (Gansler y

cols., 2009). Aunque los modelos actuales no tienen en cuenta la lateralización, se debería prestar mayor atención a este aspecto en la regulación de la conducta social/emocional por parte del córtex orbitofrontal. Una regulación inadecuada del hemisferio izquierdo podría ayudar a explicar el comportamiento agresivo que aparece en la población psiquiátrica.

## **4. PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

Desde 1940 se ha realizado un gran número de estudios sobre las variables psicofisiológicas relacionadas con la conducta antisocial, delincuente, criminal, psicopática y violenta. A modo de ejemplo, se describirán los principales hallazgos obtenidos en las actividades electrodérmica y cardíaca, ya que han sido las medidas del SNA más empleadas para estudiar su relación con la conducta violenta en seres humanos. A grandes rasgos, se podría indicar que un amplio número de estudios llevados a cabo tanto en niños como en adultos han mostrado la existencia de una relación entre la conducta antisocial y los bajos niveles o la baja respuesta ante las situaciones estresantes, tanto en frecuencia cardíaca (FC) como en actividad electrodérmica (AED) (Ortiz y Raine, 2004; Posthumus y cols., 2009). Dicho hipoarousal caracterizaría únicamente a las personas que infligen específicamente violencia proactiva, mientras que las que infligen violencia reactiva mostrarían el perfil contrario, un hiperarousal caracterizado por alta FC y AED (Gottman y cols., 1995; Scarpa y Raine, 1997, 2000; Scarpa y cols., 2008). Estos resultados llevaron a la creación de dos categorías: los agresores tipo I (hipoarousal-violencia proactiva) y los tipo II (hiperarousal-violencia reactiva). Sin embargo, cabe destacar que hay individuos en los que pueden coexistir ambos tipos de violencia, o incluso llegar a manifestar un tipo distinto de violencia en función del contexto en el que se encuentren. De este modo, no habría que considerar estas categorías de forma rígida y mutuamente excluyentes.

### **4.1. Actividad electrodérmica**

Muchos de los estudios sobre AED se han centrado específicamente en psicópatas violentos. Los principales hallazgos apuntan hacia una AED tónica reducida y una falta de respuestas inespecíficas, y hacia una respuesta de orientación reducida ante la estimulación en algunas muestras de sujetos, como psicópatas, criminales e individuos antisociales y esquizofrénicos. En agresores sexuales se ha descrito una menor respuesta de la AED ante distintos estresores de laboratorio en comparación con hombres no violentos (Peterson y cols., 2014). A modo de ejemplo, cabe señalar el estudio llevado a cabo por Damasio y cols. (1990), en el que los psicópatas con lesiones frontales mostraron una menor amplitud de respuesta electrodérmica ante los estímulos socialmente significativos (dibujos sobre mutilaciones, desastres sociales o desnudos). En



sujetos no violentos también se ha descrito un incremento de la activación simpática (tanto en AED como en FC) tras la presentación de vídeos en los que aparecían escenas violentas (Palomba y cols., 2000; Porges y cols., 2015). Además, se ha descrito una respuesta reducida en paradigmas de condicionamiento, pues se ha observado un condicionamiento más pobre en individuos antisociales (psicópatas, criminales, delincuentes e individuos antisociales en general) que en controles. Por otra parte, también hay mayor tiempo de recuperación ante estímulos aversivos, por lo que se ha sugerido que esta medida refleja una dimensión de la apertura al ambiente externo, donde un tiempo de recuperación media lento indicaría estar cerrado a los estímulos ambientales y obviar las cualidades aversivas de los castigos (Venables, 1987; Raine, 1996).

Por otro lado, los estudios con menores y adultos enmarcados en la categoría tipo II indican la existencia de un hiperarousal, por una predominancia del sistema nervioso simpático (SNS) sobre el parasimpático (SNP) (Hubbard y cols., 2002; Lochman y cols., 2000; Zillman, 1983). En línea con estos resultados, la mayor impulsividad se asoció con un mayor incremento de la AED tónica en hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja, antes de que apareciera el estresor. Además, presentaron mayor número de respuestas inespecíficas durante el período de recuperación tras cesar el mismo que los controles sin antecedentes de violencia (Romero-Martínez y cols., 2013). Estas respuestas han sido definidas como un correlato del habla interna, por lo que el mayor número durante la recuperación podría significar que estas personas pasan más tiempo elaborando la información, lo que retrasa la recuperación de los niveles de activación basal. Por tanto, al igual que las personas adscritas al tipo I, las de tipo II requieren mayor tiempo de recuperación, lo que podría ser un indicador de la predominancia simpática sobre la parasimpática.

## **4.2. Frecuencia cardíaca**

La mayoría de estudios con grupos antisociales están más centrados en la FC basal que en las respuestas cardíacas a estímulos neutros o aversivos. Mientras que no se han encontrado efectos significativos en psicópatas criminales institucionalizados, los estudios con hombres y mujeres jóvenes no institucionalizados han observado una menor FC basal en individuos agresivos, criminales y antisociales. De hecho, parece que la baja FC en reposo es un indicador robusto de los rasgos psicopáticos en niños de ambos géneros (Raine y cols., 2014), así como de la violencia de tipo proactivo y reactivo (Raine y cols., 2014; Xu y cols., 2014). Estos resultados pueden ser interpretados de diversas formas: como un reflejo de falta de miedo condicionado a estresores medios o moderados; como un reflejo de una baja activación o de predominancia parasimpática; como una respuesta de afrontamiento vagal pasiva ante la evaluación, y/o como un reflejo del agrandamiento de los ventrículos laterales del cerebro y la lesión de estructuras paraventriculares. Esta última hipótesis necesita mayor apoyo empírico a través de

estudios con RM, ya que los realizados con TAC han mostrado resultados contradictorios (Convit y cols., 1996).

Respecto a la respuesta cardíaca, en los estudios ya clásicos (Hare y Craigen, 1974; Hare y cols., 1978) se describió una mayor aceleración cardíaca anticipatoria ante estímulos aversivos de alta intensidad en psicópatas, lo que se interpretó como un mecanismo muy eficiente de afrontamiento activo en estos sujetos que les lleva a «desentonar» en los acontecimientos aversivos. Sin embargo, estos hallazgos no han sido replicados en otros trabajos, y se ha criticado el método empleado. A modo de ejemplo, cabe indicar que se ha descrito una menor respuesta cardíaca a una tarea de hablar en público en chicos de entre 12 y 14 años con trastorno disruptivo de conducta que en sujetos control (Popma y cols., 2006), lo que podría ser relacionado con menor miedo y con baja respuesta a las señales sociales como la evaluación o el castigo. Otros estudios han puesto de manifiesto que una respuesta de orientación reducida en FC a los 15 años podría predecir la comisión de un crimen a los 24 años (Raine y cols., 1990b), mientras que un nivel basal bajo de FC a los 3 años predispondría a la agresión a la edad de 11 años (Raine y cols., 1997). En cuanto a los trabajos realizados en población general, cabe indicar que un metaanálisis que incluye 729 estudios, en los que se analiza cómo la responsividad al estrés agudo puede verse modificada en función de diversas variables psicosociales, ha mostrado que la hostilidad, la agresión y el patrón de personalidad tipo A se relacionan con un incremento de la reactividad cardiovascular, tanto en FC como en presión arterial (Chida y Hamer, 2008).

Tal y como sucedía con los indicadores de AED, las medidas cardiovasculares han mostrado que las personas violentas de ambos géneros, que podrían enmarcarse en el tipo II, presentarían una predominancia del SNS o una hiperactivación de éste (Lochman y cols., 2000; Murray-Close y Rellini, 2012; Scarpa y Raine, 1997; 2000; Waschbusch y cols., 2002; Zillman, 1983), lo que conllevaría una reducción de la variabilidad cardíaca (Scarpa y cols., 2010). Además, un grupo de hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja tipo II presentaron menor frecuencia entre los períodos preeyección (PEP) cardiovascular (que es un indicador del SNS) en respuesta a un estresor de laboratorio en comparación con un grupo de hombres no violentos. Esta hiperactivación del SNS también se reflejaría en la peor capacidad para recuperarse, tal y como sucede con los indicadores electrodérmicos. En línea con esta hipótesis, esta población presentó mayor FC y menor activación vagal durante el período de recuperación una vez finalizó el estresor de laboratorio al que fueron sometidos (Romero Martínez y cols., 2014).

### **4.3. Estudios con EEG**

La mayoría de los estudios con EEG han sugerido que las personas violentas presentan alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central. De hecho, un estudio de

revisión estableció que entre el 25-50 por 100 de los criminales violentos, principalmente reincidentes, mostrarían anomalías en el EEG (Mednick y cols., 1981). Posteriormente se afirmó que dicho porcentaje estaría en torno al 85 por 100 (Evans y Park, 1997).

Por otra parte, se ha descrito un exceso de actividad beta en las regiones fronto-temporo-límbicas de ambos hemisferios y en las parietotemporales del hemisferio izquierdo en hombres violentos encarcelados que cumplieron los criterios de psicopatía en comparación con aquellos sin rasgos psicopáticos. También mostraron mayor actividad bilateral en regiones occipitales y un descenso de la actividad alfa en regiones centrotemporales y parietocentrales del hemisferio izquierdo (Calzada-Reyes y cols., 2013). Además, los hombres encarcelados con rasgos antisociales mostraron un ritmo alfa atenuado pero un incremento de la actividad theta y delta en el lóbulo frontal (Reyes y Amador, 2009).

El análisis del EEG en un grupo de hombres altamente violentos (en los que no se evaluaron los rasgos antisociales de personalidad o la psicopatía) puso de manifiesto una mayor actividad delta y menor actividad alfa en regiones temporales y parietooccipitales del hemisferio izquierdo en comparación con el derecho (Convit y cols., 1991). Sin embargo, en otra investigación se registró un aumento de la actividad delta en los lóbulos temporales en una población similar (Gatzke-Kopp y cols., 2001).

En línea con estos resultados, un estudio posterior reveló que los hombres altamente violentos presentan una mayor actividad alfa en el hemisferio derecho que en el izquierdo, siendo ésta extremadamente pequeña en regiones anteriores en un pequeño porcentaje de ellos. De hecho, la agresividad rasgo se asoció con la mayor actividad alfa de regiones frontales del hemisferio derecho (Keune y cols., 2012). Por tanto, no existiría un patrón homogéneo de actividad EEG, sino que el tipo de actividad dependería de las regiones cerebrales estudiadas.

#### **4.4. Interpretación teórica de los resultados obtenidos**

Los resultados obtenidos en AED y FC han sido integrados desde dos conceptualizaciones teóricas. En primer lugar, se ha considerado que los bajos niveles de activación en violentos llevan a la búsqueda de estimulación compensatoria, por lo que se enfrentarían frecuentemente a situaciones de amenaza y habituarían sus respuestas a esa clase de estímulos. A su vez, la baja activación y la falta de respuesta anticipatoria de miedo ante estímulos aversivos podría dar cuenta de la pobre condicionabilidad, porque los estímulos incondicionados pueden ser percibidos como menos amenazantes. Otra conceptualización parte de la idea de que la alteración frontal puede subyacer a la respuesta electrodérmica de orientación y a la conducta violenta y criminal. En este sentido, se ha obtenido una correlación positiva entre el número de respuestas de orientación y el área del córtex prefrontal (evaluada mediante RM) en sujetos no agresivos (Raine y cols., 1991) y entre una respuesta de orientación reducida en AED y

una baja actividad frontal (metabolismo de la glucosa, evaluada mediante TEP) en esquizofrénicos (Hazlett y cols., 1993). Además, la baja activación también caracterizaría a niños con temperamento desinhibido, que les predispondría a la delincuencia juvenil y a la conducta agresiva adulta (Raine, 1996).

En otro estudio, se observó que los sujetos con trastorno de personalidad antisocial mostraban una disminución de FC y AED en comparación con controles sanos, sujetos drogodependientes (que abusaban del alcohol o sustancias) y sujetos con trastorno psiquiátrico, durante la realización de una tarea de hablar en público consistente en la preparación y exposición grabada de un discurso en el que los sujetos hablaban sobre sus propios defectos, errores y fracasos (Raine y cols., 2000). El estresor psicosocial no causó la respuesta autónoma que es observada normalmente en la población general, lo que indica el desequilibrio específico emocional de estos individuos. Además, tras dividir a los sujetos con trastorno de personalidad antisocial en dos grupos en función de la mediana del volumen de sustancia gris prefrontal, los sujetos con menor volumen mostraron menor AED durante el estresor psicosocial, pero no se encontraron diferencias para la FC. Según los autores, los mecanismos y procesos que explicarían que déficits prefrontales y autonómicos pueden predisponer al trastorno de personalidad antisocial son los siguientes:

- a) El córtex prefrontal es parte de un circuito neural que desempeña un papel central en el miedo condicionado y en la responsividad al estrés.
- b) El córtex prefrontal está implicado en la regulación de la activación, cuyos déficits en personas antisociales han sido entendidos como facilitadores de la búsqueda de estimulación.
- c) Los pacientes con daño prefrontal no presentan respuestas autonómicas anticipatorias ante la elección de opciones arriesgadas, y realizan elecciones inadecuadas incluso cuando son conscientes de la opción más ventajosa, lo que contribuye a la impulsividad, a la ruptura con las normas y las reglas y a la conducta imprudente e irresponsable.

## **5. MODELOS EXPLICATIVOS**

Para finalizar este trabajo se describirán brevemente dos de los modelos explicativos de las bases biológicas de la violencia humana, que intentan ofrecer una visión global e integradora de los distintos factores que pueden contribuir al desarrollo de la misma.

El primero de ellos es el modelo de Raine y Buchsbaum (1996), según el cual existen diferentes vías por las cuales la alteración prefrontal puede contribuir a la violencia. Cuanto mayor es la alteración prefrontal, mayor es la probabilidad de que varias de esas vías estén activadas, y cuanto más vías se encuentren activadas, mayor será el riesgo de infligir actos violentos. Se trata de un modelo heurístico en el que la alteración prefrontal

puede repercutir en un mayor índice de actos violentos a través de su influencia a diversos niveles: a nivel neurofisiológico, puesto que conlleva una pérdida de la inhibición del córtex prefrontal sobre estructuras filogenéticamente anteriores; a nivel neuroconductual, ya que puede producir cambios conductuales, como comportamientos de riesgo, explosiones emocionales y agresivas, y conductas polémicas y controvertidas; a nivel de la personalidad, pues produce impulsividad, pérdida del autocontrol, inmadurez y un juicio social pobre; a nivel social, debido a que produce un deterioro de las habilidades sociales necesarias para formular soluciones no agresivas al conflicto, y a nivel cognitivo, porque puede llevar a desarrollar un pensamiento divergente y un razonamiento pobre.

Otro modelo explicativo propone que el circuito neural compuesto de varias regiones del córtex prefrontal, la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, el córtex cingulado anterior y otras estructuras interconectadas está implicado en la regulación de la emoción. Según los autores, las alteraciones funcionales o estructurales en una o más de esas regiones o en las interconexiones entre ellas, junto a las alteraciones de diversos neurotransmisores y neuromoduladores y diversos factores genéticos y hormonales, pueden incrementar la susceptibilidad a la agresión impulsiva y a la violencia, pero no a la agresión premeditada o instrumental (Davidson y cols., 2000).

Por último, cabe señalar que, tal y como se ha explicado en la introducción de este libro, el modelo propuesto por Moya Albiol es holístico e integrador, en el que varias estructuras neuronales en interacción entre sí y con otros factores psicobiológicos establecerían una relación bidireccional y en constante cambio con la violencia.

## **6. CONCLUSIONES**

La conceptualización actual de la agresión y la violencia se basa en la interacción de múltiples factores que establecen una relación bidireccional con esta conducta. Entre ellos, se encontrarían diversas hormonas, factores ambientales y genéticos, distintos neurotransmisores y otras sustancias, y un complejo sistema neural.

Los estudios en animales han aportado mucha información sobre las principales estructuras neuroanatómicas implicadas en la agresión, entre las que se encuentran el mesencéfalo, el hipotálamo, la amígdala y el sistema límbico, otras estructuras subcorticales y la corteza cerebral. Sin embargo, hay que considerar que las áreas implicadas pueden variar en función de diversas variables, como la especie estudiada y el tipo de agresión.

Las primeras aproximaciones al estudio de la agresión y la violencia en seres humanos, han establecido que, en general, hay coincidencia con la investigación animal. A lo largo de varias décadas se han obtenido múltiples datos provenientes de los estudios de estimulación y lesión cerebral, de pacientes con tumores cerebrales y/o con electroencefalograma anómalo, de las consecuencias de diversas enfermedades

infecciosas y de otras alteraciones.

El desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha supuesto un importante avance en el estudio de la agresión y la violencia humana, ya que ha permitido evaluar de forma directa diversas alteraciones estructurales y funcionales relacionadas. Recapitulando la información proveniente de estudios que han utilizado RM, TAC, TEP y TCEFS, junto a los datos obtenidos mediante EEG y tests neuropsicológicos, se puede afirmar que se han encontrado diversas anomalías estructurales y funcionales en los lóbulos temporales y frontales de distintas muestras de sujetos violentos. Además, se ha planteado la posibilidad de que diversos tipos de agresión se relacionarían con distintas estructuras cerebrales, estando más vinculada la violencia «no sexual» y la psicopatía a las alteraciones frontales, y la agresión sexual a las temporales. Por otra parte, se ha sugerido que podría haber mayor incidencia de conducta antisocial entre individuos zurdos y que los individuos violentos podrían estar menos lateralizados para los procesos verbales.

Las variables psicofisiológicas más estudiadas para medir los niveles y/o la respuesta del SNA en distintas muestras de sujetos agresivos han sido la AED y la FC. Desde 1940 se ha llevado a cabo un gran número de estudios, que han indicado, en el caso de la AED, la existencia de unos niveles tónicos reducidos, una falta de respuestas inespecíficas y una respuesta reducida ante la estimulación. En el caso de la FC, se ha descrito un menor nivel basal en individuos agresivos, criminales y antisociales no institucionalizados, y una respuesta cardíaca reducida ante diversos estímulos en las investigaciones más actuales. No obstante, este tipo de hipoarousal caracterizaría a las personas que presentan una violencia proactiva, mientras que la hiperreactividad caracterizaría a los individuos más impulsivos o con una violencia de tipo reactivo, aunque un mismo individuo puede presentar ambos tipos de violencia a lo largo de su vida. Por tanto, no hay que considerarlas mutuamente excluyentes.

Se han propuesto diversos modelos teóricos que tratarían de explicar la violencia humana. Entre ellos, cabe destacar el de Raine y Buschbaum (1996), según el cual la alteración frontal es la base de la agresión y la violencia, que incide sobre estas conductas a través de diferentes vías. Cuanto mayor número de vías se encuentren activadas, mayor será la probabilidad de llevar a cabo acciones violentas. Otro modelo es el presentado por Davidson y cols. (2000), que establece que las alteraciones funcionales o estructurales en diversas áreas cerebrales o en sus interconexiones, junto a otros factores de diversa índole, disminuirían el umbral para la agresión impulsiva, pero no para la premeditada. Por último, el modelo que aquí se propone tiene como base una conceptualización integradora y holística a la hora de entender la relación bidireccional que se establece entre el individuo y la violencia.

---

## REFERENCIAS



- Aigner, M., Eher, R., Fruehwald, S., Frottier, P., Gutiérrez-Lobos, K. y Dywer, S. M. (2000). Brain abnormalities and violent behaviour. *Journal of Psychology & Human Sexuality*, 11(3), 57-64.
- Alkawadri, R., Mickey, B. E., Madden, C. J. y Van Ness, P. C. (2011). Cingulate gyrus epilepsy: clinical and behavioral aspects, with surgical outcomes. *Archives of Neurology*, 68(3), 381-385.
- Amen, D. G., Stubblefield, M., Carmichael, B. y Thisted, R. (1996). Brain SPECT findings and aggressiveness. *Annals of Clinical Psychiatry*, 8(3), 129-137.
- Bassarath, L. (2001). Neuroimaging studies of antisocial behaviour. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46(8), 728-732.
- Best, M., Williams, J. M. y Coccaro, E. F. (2002). Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 99(12), 8448-8453.
- Blair, R. J. (2003). Neurobiological basis of psychopathy. *British Journal of Psychiatry*, 182, 5-7.
- Blair, R. J. (2010). Psychopathy, frustration, and reactive aggression: the role of ventromedial prefrontal cortex. *British Journal of Psychology*, 101(Pt 3), 383-399.
- Boes A. D., Tranel, D., Anderson, S. W. y Nopoulos, P. (2008). Right anterior cingulate cortex volume is a neuroanatomical correlate of aggression and defiance in boys. *Behavioral Neuroscience*, 122(3), 677-684.
- Bogaert, A. F. (2001). Handedness, criminality, and sexual offending. *Neuropsychologia*, 39(5), 465-469.
- Botez, S. A., Carrera, E., Maeder, P. y Bogousslavsky, J. (2007). Aggressive behavior and posterior cerebral artery stroke. *Archives of Neurology*, 64(7), 1029-1033.
- Breese, G. R., Criswell, H. E. y Mueller, R. A. (1990). Evidence that lack of brain dopamine during developmental can increase the susceptibility for aggression and self-injurious behavior by influencing D-sub-1-dopamine receptor function. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 14, S65-S80.
- Bridgeman, B. (1991). *Biología del comportamiento y de la mente*. Madrid: Alianza.
- Buchsbaum, M. S., Nuechterlein, K. H., Haier, R. J., Wu, J., Sicotte, N., Hazlett, E., Asarnow, R., Potkin, S. y Guich, S. (1990). Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 156, 216-227.
- Calzada-Reyes, A., Álvarez-Amador, A., Galán-García, L. y Valdés-Sosa, M. (2013). EEG abnormalities in psychopath and non-psychopath violent offenders. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 20(1), 19-26.
- Chesterman, L. P., Taylor, P. J., Cox, T., y Hil, M. (1994). Multiple measures of cerebral state in dangerous mentally disordered inpatients. *Criminal Behaviour & Mental Health*, 4(3), 228-239.
- Chida, Y. y Hamer, M. (2008). Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. *Psychological Bulletin*, 134(6), 829-885.
- Convit, A., Czobor, P. y Volavka, J. (1991). Lateralized abnormality in the EEG of persistently violent psychiatric inpatient. *Journal of Biological Psychiatry*, 30, 363-370.
- Convit, A., Douyon, R., Yates, K. Y., Smith, G., Czobor, P., De Asis, J., Vitrai, J., Camus, L. y Volavka, J. (1996). Frontotemporal abnormalities and violent behavior. En D. M. Stoff y R. B. Cairns (eds.), *Aggression and violence: genetic, neurobiological and biosocial perspectives* (pp. 169-194). Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Cordella, R., Carella, F., Franzini, A., Marras, C., Villani, F., Messina, G., Broggi, G. y cols. (2010). Intraoperative microrecordings in the posterior hypothalamus of anaesthetized humans with aggressive behaviour. *Neurological Sciences*, 31(2), 183-188.
- Coren, S. (1998). Prenatal testosterone exposure, left-handedness, and high school delinquency. *Behavioral and Brain Sciences*, 21(3), 369-370.
- Crowe, S. L. y Blair, R. J. (2008). The development of antisocial behaviour: what can we learn from functional neuroimaging studies? *Development and Psychopathology*, 20(4), 1145-1159.
- Cummings, M. A. (2015). The neurobiology of psychopathy: recent developments and new directions in research and treatment. *CNS Spectrums*, 20, 1-7.
- Damasio, A. R., Tranel, D. y Damasio, H. (1990). Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behavioral Brain Research*, 41, 81-94.
- Dass, M., Barkataki, I., Kumari, V. y Sharma, T. (2002). Neuroimaging violence in the mentally ill: what can it tell us? *Hospital Medicine*, 63(10), 604-609.
- Davidson, R. J., Putnam, K. M. y Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation-A possible prelude to violence. *Science*, 289, 591-594.
- Davinsky, O., Morrell, M. J. y Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(1), 279-306.

- Dolan, M. (2002). What neuroimaging tell us about psychopathic disorders. *Hospital Medicine*, 63(6), 337-340.
- Dolan, M. C. (2010). What imaging tells us about violence in anti-social men. *Criminal Behavior and Mental Health*, 20(3), 199-214.
- Elliot, F. A. (1982). Neurological findings in adult minimal brain dysfunction and the dyscontrol syndrome. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 170, 680-687.
- Ellis, L. y Ames, M. A. (1989). Delinquency, sidedness, and sex. *The Journal of General Psychology*, 116(1), 57-62.
- Evans, J. R. y Park, N. S. (1997). Quantitative EEG finding among men convicted of murder. *Journal of Neurotherapy*, 2, 31-39.
- Feehan, M., Stanton, W. R., McGee, R., Silva, P. A. y Moffitt, T. E. (1990). Is there an association between lateral preference and delinquent behavior? *Journal of Abnormal Psychology*, 99(2), 198-201.
- Franzini, A., Broggi, G., Cordella, R., Dones, I. y Messina, G. (2013). Deep-brain stimulation for aggressive and disruptive behavior. *World Neurosurgery*, 80(3-4), S29.e11-S29.e14.
- Franzini, A., Marras, C., Ferrolí, P., Bugiani, O. y Broggi, G. (2005) Stimulation of the posterior hypothalamus for medically intractable impulsive and violent behavior. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 83(2-3), 63-66.
- Frankle, W. G., Lombardo, I., New, A. S., Goodman, M., Talbot, P. S., Huang, Y., ... Siever, L. J. (2005). Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [<sup>11</sup>C]McN 5652. *The American Journal of Psychiatry*, 162(5), 915-23.
- Gansler D. A., McLaughlin, N. C., Iguchi, L., Jerram, M., Moore, D. W., Bhadelia, R. y Fulwiler, C. (2009). A multivariate approach to aggression and the orbital frontal cortex in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, 171(3), 145-54.
- Gatzke-Kopp, L. M., Raine, A., Buchsbaum, M. y LaCasse, L. (2001). Temporal Lobe deficits in murderers: EEG finding undetected by PET. *Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 13, 486-491.
- Geschwind, N. y Galaburda, A. M. (1987). *Cerebral lateralization: biological mechanisms, associations, and pathology*. JS: The MIT Press.
- Giancola, P. R. (2002). Alcohol-related aggression in men and women: the influence of dispositional aggressivity. *Journal of Studies on Alcohol*, 63(6), 696-708.
- Glenn, A. L., Johnson, A. K. y Raine, A. (2013). Antisocial personality disorder: a current review. *Current Psychiatry Reports*, 15(12), 427.
- Gómez-Jarabo, G. (1999). *Violencia. Antítesis de la agresión. Un recorrido psicobiológico, psicosocial y psicopatológico para llegar a la justicia*. Valencia: Promolibro.
- Gottman, J. M., Jacobson, N. S., Rushe, R. H. y Shortt, J. W. (1995). The relationship between heart rate reactivity, emotionally aggressive behavior, and general violence in batterers. *Journal of Family Psychology*, 9, 227.
- Goyer, P. F., Andreason, P. J., Semple, W. E., Clayton, A. H., King, A. C., Compton-Toth, B. A., Schulz, S. C. y Cohen, R. M. (1994). Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology*, 10, 21-28.
- Goyer, P. F. y Semple, W. E. (1996). PET studies of aggression in personality disorder and other nonpsychotic patients. En D. M. Stoff y R. B. Cairns (eds.), *Agresion and violence: genetic, neurobiological and biosocial perspectives* (pp. 219-235). Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Grace, W. C. (1987). Strength of handedness as an indicant of delinquent's behavior. *Journal of Clinical Psychology*, 43(1), 151-155.
- Halasz, J., Liposits, Z., Meelis, W., Kruk, M. R. y Haller, J. (2002). Hypothalamic attack area-mediated activation of the forebrain in agresión. *Neuroreport*, 13(10), 1267-1270.
- Hare, R. D. y Craigen, D. (1974). Psychopathy and physiological activity in a mixed motive game situation. *Psychophysiology*, 11, 197-206.
- Hare, R. D. y Forth, A. E. (1985). Psychopathy and lateral preference. *Journal of Abnormal Psychology*, 94(4), 541-546.
- Hare, R. D. y McPherson, L. M. (1984). Psychopathy and perceptual asymmetry during verbal dichotic listening. *Journal of Abnormal Psychology*, 93, 141-149.
- Hare, R. D., Frazelle, J. y Cox, D. (1978). Psychopathy and physiological responses to threat of an aversive stimulus. *Psychophysiology*, 15, 165-172.
- Hazlett, E., Dawson, M., Buchsbaum, M. S. y Neuchterlein, K. H. (1993). Reduced regional brain glucose metabolism assessed by PET in electrodermal nonresponder schizophrenics: a pilot study. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 39-46.
- Hernando, V., Pastor, J., Pedrosa, M., Peña, E. y Sola, R. G. (2008). Low-frequency bilateral hypothalamic



- stimulation for treatment of drug-resistant aggressiveness in a young man with mental retardation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 86(4), 219-223.
- Hubbard, J. A., Smithmyer, C. M., Ramsden, S. R., Parker, E. H., Flanagan, K. D., Dearing, K. F., Simons, R. F. y cols. (2002). Observational, physiological, and self-report measures of children's anger: relations to reactive versus proactive aggression. *Child Development*, 73(4), 1101-1118.
- Intrator, J., Hare, R., Stritzke, P., Brichtswein, K., Dorfman, D., Harpur, T., ... Machac, J. (1997). A brain imaging (single photon emission computerized tomography) study of semantic and affective processing in psychopaths. *Biological Psychiatry*, 42(2), 96-103.
- Jiang, W., Liao, J., Liu, H., Huang, R., Li, Y. y Wang, W. (2015). Brain structure analysis for patients with antisocial personality disorder by MRI. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 40(2), 123-128.
- Kelly, C. R., Grinband, J. y Hirsch, J. (2007). Repeated exposure to media violence is associated with diminished response in an inhibitory frontolimbic network. *PLoS ONE*, 2(12), e1268.
- Keune, P. M., Van der Heiden, L., Várkuti, B., Konicar, L., Veit, R. y Birbaumer, N. (2012). Prefrontal brain asymmetry and aggression in imprisoned violent offenders. *Neuroscience Letters*, 515(2), 191-195.
- Koenigs, M., Baskin-Sommers, A., Zeier, J. y Newman, J. P. (2011). Investigating the neural correlates of psychopathy: a critical review. *Molecular Psychiatry*, 16(8), 792-799.
- Kruk, M. R. y Haller, J. (2001). Sensible or senseless violence from the brain. Role of the hypothalamus in violence. En M. Martínez (ed.), *Prevention and control of aggression and the impact on its victims* (pp. 1-16). Nueva York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Kuhn, J., Lenartz, D., Mai, J. K., Huff, W., Klosterkoetter, J. y Sturm, V. (2008). Disappearance of self-aggressive behavior in a braininjured patient after deep brain stimulation of the hypothalamus: technical case report. *Neurosurgery*, 62(5), E1182.
- Kumari, V., Barkataki, I., Goswami, S., Flora, S., Das, M. y Taylor, P. (2009). Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 173(1), 39-44.
- Laakso, M. P., Vaurio, O., Koivisto, E., Savolainen, L., Eronen, M. y Aronen, H. J. (2001). Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 118(2), 187-193.
- Leskauskas, D., Kunca, G., Adomaitiene, V., Gleizniene, R. y Labanauskas, L. (2010). Diagnosis and treatment of conduct disorder related to frontal lobe syndrome in a 16-year-old girl. *Medicina (Kaunas)*, 46(12), 827-834.
- Lindberg, N., Tani, P., Appelberg, B., Naukkarinen, H., Rimon, R., Porkka-Heiskanen, T. y Virkkunen, M. (2003). Human impulsive aggression: a sleep research perspective. *Journal of Psychiatric Research*, 37(4), 313-324.
- Lochman, J. E., Whidby, J. M. y FitzGerald, D. P. (2000). Cognitive-behavioral assessment and treatment with aggressive children. En P. C. Kendall (ed.), *Child and Adolescent Therapy: Cognitive Behavioral Procedures*, 2.ª ed. (pp. 31-87). Nueva York: The Guilford Press.
- López-Muñoz, F., Álamo, C. y Cuenca, E. (2000). Bases neurobiológicas de la agresividad. *Archivos de Psiquiatría*, 63(3), 197-220.
- Mark, V. H. y Ervin, F. R. (1970). *Violence and the brain*. Nueva York: Harper & Row.
- Martín Ramírez, J. M. (2000). *Agresión. Un enfoque psicobiológico*. Valencia: Promolibro.
- Martínez Selva, J. M. (1995). *El comportamiento agresivo. Psicofisiología* (pp. 221-236). Madrid: Síntesis.
- Marsh, L. y Krauss, G. L. (2000). Aggression and violence in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 1(3), 160-168.
- Mednick, S. A., Volavka, J. y Gabriellik, W. F. (1981). EEG as a predictor of antisocial behaviour. *Criminology*, 19, 219-231.
- Meyer-Lindenberg, A., Buckholtz, J. W., Kolachana, B., Hariri, A., Pezawas, L., Blasi, G., ... Weinberger, D. R. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(16), 6269-6274.
- Michael, N. A. (2001). Sep pathology and antisocial behavior: a need for research. En M. Martínez (ed.), *Prevention and control of aggression and the impact on its victims* (pp. 101-108). Nueva York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Murray-Close, D. y Rellini, A. H. (2012). Cardiovascular reactivity and proactive and reactive relational aggression among women with and without a history of sexual abuse. *Biological Psychology*, 89(1), 54-62.
- Nelson, R. J. y Chiavegatto, S. (2001). Molecular basis of aggression. *Trends in Neurosciences*, 24, 713-719.
- Niehoff, D. (2000). *Biología de la violencia*. Barcelona: Ariel.
- Ortiz, J. y Raine, A. (2004). Heart rate level and antisocial behavior in children and adolescents: a meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 154-162.

- Palomba, D., Sarlo, M., Angrilli, A., Mini, A. y Stegagno, L. (2000). Cardiac responses associated with affective processing of unpleasant film stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 36(1), 45-57.
- Peterson, Z. D., Janssen, E., Goodrich, D. y Heiman, J. R. (2014). Physiological reactivity in a community sample of sexually aggressive young men: a test of competing hypotheses. *Aggressive Behavior*, 40(2), 152-164.
- Popma, A., Jansen L. M. C., Vermeiren, R., Steiner, H., Raine, A., Van Goozen, S. H. M., ... Doreleijers, T. A. H. (2006). Hypothalamus pituitary adrenal axis and autonomic nervous system activity during stress in delinquents and controls. *Psychoneuroendocrinology*, 31(8), 948-957.
- Porges, E. C., Smith, K. E. y Decety, J. (2015). Individual differences in vagal regulation are related to testosterone responses to observed violence. *Frontiers in Psychology*, 24, 6-19.
- Posthumus, J. A., Böcker, K. B., Raaijmakers, M. A., Van Engeland, H. y Matthys, W. (2009). Heart rate and skin conductance in four-year-old children with aggressive behavior. *Biological Psychology*, 82(2), 164-168.
- Raine, A. (1993). *The psychopathology of crime: criminal behavior as a clinical disorder*. San Diego: Academic Press.
- Raine, A. (1996). Autonomic nervous system factors under-lying disinhibited, antisocial, and violent behavior. Biosocial perspectives and treatment implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 794, 46-59.
- Raine, A. y Buchsbaum, M. (1996). Violence, brain imaging, and neuropsychology. En D. M. Stoff y R. B. Cairns (eds.), *Agression and violence: genetic, neurobiological and biosocial perspectives* (pp. 195-217). Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Raine, A., Buchsbaum, M. y LaCasse, L. (1997). Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biological Psychiatry*, 42(6), 495-508.
- Raine, A., Buchsbaum, M. S., Stanley, J., Lottenberg, S., Abel, L. y Stoddard, J. (1994). Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murderers. *Biological Psychiatry*, 36(6), 365-373.
- Raine, A., Fung, A. L., Portnoy, J., Choy, O. y Spring, V. L. (2014). Low heart rate as a risk factor for child and adolescent proactive aggressive and impulsive psychopathic behavior. *Aggressive Behavior*, 40(4), 290-299.
- Raine, A. e Ishikawa, S. (2002). *La mente violenta: nuevas perspectivas del cerebro a través de las neuroimágenes*. Violencia, mente y cerebro: VI Reunión Internacional sobre biología y sociología de la violencia, Valencia.
- Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, S., LaCasse, L. y Colletti, P. (2000). Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57, 119-127.
- Raine, A., O'Brien, M., Smiley, N., Scerbo, A. S. y Chan, C. J. (1990a). Reduced lateralization in verbal dichotic listening in adolescent psychopaths. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 272-277.
- Raine, A., Phil, D., Stoddard, J., Bihrlé, S. y Buchsbaum, M. (1998). Prefrontal glucose deficits in murderers lacking psychosocial deprivation. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 11(1), 1-7.
- Raine, A., Reynolds, G. P. y Sheard, C. (1991). Neuroanatomical mediators of electrodermal activity in normal human subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychophysiology*, 28, 548-558.
- Raine, A., Venables, P. H. y Williams, M. (1990b). Relationships between CNS and ANS measures of arousal at age 15 and criminality at age 24. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1003-1007.
- Raine, A., Venables, P. H. y Mednick, S. A. (1997). Low resting heart rate at age 3 years predisposes to aggression at age 11 years: *Evidence from the Mauritius Child Health Project 10 ed*, 36, 1457-1464.
- Raine, A. y Yang, Y. (2006) Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1, 203-213.
- Raine, A., Yang, Y., Narr, K. L. y Toga, A. W. (2011). Sex differences in orbitofrontal gray as a partial explanation for sex differences in antisocial personality. *Molecular Psychiatry*, 16(2), 227-236.
- Reyes, A. C. y Amador, A. A. (2009). Qualitative and quantitative EEG abnormalities in violent offenders with antisocial personality disorder. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 16(2), 59-63.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Williams, R. K., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2013). Skin conductance rises in preparation and recovery to psychosocial stress and its relationship with impulsivity and testosterone in intimate partner violence perpetrators. *International Journal of Psychophysiology*, 90(3), 329-333.
- Romero-Martínez, A., Nunes-Costa, R., Lila, M., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2014). Cardiovascular reactivity to a marital conflict version of the Trier social stress test in intimate partner violence perpetrators. *Stress*, 17(4), 321-327.
- Sachdev, P., Smith, J. S., Matheson, J., Last, P. y Blumbergs, P. (1992). Amygdalo-hippocampectomy for pathological aggression. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 26(4), 671-676.
- Sakuta, A. y Fukushima, A. (1998). A study of abnormal findings pertaining to brain in criminals. *International Medical Journal*, 5(4), 283-292.
- Sewards, T. V. y Sewards, M. A. (2002). Fear and power-dominance drive motivation: neural representations and

- pathways mediating sensory and mnemonic inputs, and outputs to premotor structures. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 553-579.
- Siegel, A. (1997). The neural bases of aggression and rage in the cat. *Aggression and Violent Behavior*, 2, 241-271.
- Siegel, A. y Edinger, H. M. (1983). Role of the limbic system in hypothalamically elicited attack behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 7, 395-407.
- Siegel, A. y Pott, C. B. (1988). Neural substrates of aggression and flight in the cat. *Progress in Neurobiology*, 31, 261-283.
- Siegel, A., Roeling, T. A. P., Gregg, T. R. y Kruk, M. R. (1999). Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 359-389.
- Simón, V. M. (1983). *Psicofisiología de la motivación*. Valencia: Promolibro.
- Scarpa, A. y Raine, A. (1997). Psychophysiology of anger and violent behavior. *The Psychiatric Clinics of North America*, 20, 375-394.
- Scarpa, A. y Raine, A. (2000). Violence associated with anger and impulsivity. En J. Borod (ed.), *The Neuropsychology of Emotion*. Nueva York: Oxford University Press, pp. 320-339.
- Scarpa, A., Haden, S. C. y Tanaka, A. (2010). Being hot-tempered: autonomic, emotional, and behavioral distinctions between childhood reactive and proactive aggression. *Biological Psychology*, 84(3), 488-496.
- Scarpa, A., Tanaka, A. y Haden, S. C. (2008). Biosocial bases of reactive and proactive aggression: The roles of community violence exposure and heart rate. *Journal of Community Psychology*, 36(8), 969-988.
- Soyka, M. (2011). Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 913-920.
- Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Greer, P. J., Constantine, D. y Kelly, T. M. (2000). A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 47, 540-547.
- Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Freed, H. y Orchinik, C. (1953). Thalamotomy and hypothalamotomy for the treatment of psychoses. *Research Publications Association for Research in Nervous and Mental Diseases*, 31, 379-391.
- Stadler, C., Sterzer, P., Schmeck, K., Kleinschmidt, A. y Poustka, F. (2007). Reduced anterior cingulate activation in aggressive children and adolescents during affective stimulation: association with temperament traits. *Journal of Psychiatric Research*, 41(5), 410-417.
- Sterzer, P., Stadler, C., Krebs, A., Kleinschmidt, A. y Poustka, F. (2005). Abnormal neural responses to emotional visual stimuli in adolescents with conduct disorder. *Biological Psychiatry*, 57(1), 7-15.
- Tonkonogy, J. M. (1991). Violence and temporal lobe lesion: head CT and MRI data. *Journal of Neuro-psychiatry*, 3, 189-196.
- Válzelli, L. (1983). *Psicobiología de la agresión y la violencia*. Madrid: Alhambra.
- Ván Elst, L. T., Woermann, F. G., Lemieux, L., Thompson, P. J. y Trimble, M. R. (2000). Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala. *Brain*, 123, 234-243.
- Venables, P. H. (1987). Autonomic and central nervous system factors in criminal behavior. En S. A. Mednick, T. Moffitt y S. Stack (eds.), *The causes of crime: new biological approaches* (pp. 110-136). Nueva York: Cambridge University Press.
- Waschbusch, D. A., Pelham, W. E. Jr., Jennings, J. R., Greiner, A. R., Tarter, R. E. y Moss, H. B. (2002). Reactive aggression in boys with disruptive behavior disorders: behavior, physiology, and affect. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 30(6), 641-656.
- Woermann, F. G., Ván Elst, L. T., Hoeppe, M. J., Free, S. L., Thompson, P. J., Trimble, M. R. y Duncan, J. S. (2000). Reduction of frontal neocortical grey matter associated with affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: an objective voxel by voxel analysis of automatically segmented MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68(2), 162-169.
- Wong, M. (2001). Neuroimaging in human aggression: conceptual and methodological issues. En M. Martínez (ed.), *Prevention and control of aggression and the impact on its victims* (pp. 83-93). Nueva York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Wong, M. T., Lumsden, J., Fenton, G. W. y Fenwick, P. B. (1994). Electroencephalography, computed tomography and violence ratings of male patients in a maximum-security mental hospital. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(2), 97-101.
- Wood, J. N. (2003). Social cognition and the prefrontal cortex. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 2(2), 97-114.
- Wright, P., Nobrega, J., Langevin, R. y Wortzman, G. (1990). Brain density and symmetry in pedophilic and sexually aggressive offenders. *Annals of Sex Research*, 3, 319-328.
- Xu, Y., Raine, A., Yu, L. y Krieg, A. (2014). Resting heart rate, vagal tone, and reactive and proactive aggression

- in Chinese children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 42(3), 501-514.
- Yang, Y., Narr, K. L., Baker, L. A., Joshi, S. H., Jahanshad, N., Raine, A., Thompson, P. M. y cols.(2015). Frontal and striatal alterations associated with psychopathic traits in adolescents. *Psychiatry Research*, 231(3), 333-340.
- Yeudall, L. T., Fromm-Auch, D. y Davies, P. (1982). Neuropsychological impairment of persistent delinquency. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 170, 257-265.
- Zillman, D. (1983). Arousal and aggression. En R. G. Green y E. I. Donnerstein (eds.), *Aggression: Theoretical and Empirical Reviews*, vol. 1 (pp. 75-101). Nueva York: Academic Press.
- 

## NOTAS

- \* Reproducido de *Revista de Neurología*, vol. 38, núm. 11 (2004). Luis Moya Albiol, Bases neuronales de la violencia humana, pp. 1067-1075, con el permiso de Viguera Editores (artículo actualizado).

# 3

## Consecuencias neurobiológicas del maltrato infantil

PATRICIA MESA GRESA  
LUIS MOYA ALBIOL

### 1. INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN Y TIPOS DE MALTRATO

El maltrato a una edad temprana puede tener consecuencias psicológicas y neurológicas irreversibles (Giménez-Pando y cols., 2007), ya que el cerebro humano continúa desarrollándose durante la niñez, la adolescencia e incluso el período adulto. En este sentido, las experiencias traumáticas o de estrés crónico durante el desarrollo pueden afectar al niño a nivel tanto físico como cognitivo (Lee y Hoaken, 2007).

La definición de maltrato incluye tanto la falta de atención adecuada al niño (negligencia o abandono), como los hechos que lesionan su salud física (maltrato físico o abuso sexual), así como las acciones que atentan contra su salud mental (maltrato psicológico). Es posible elaborar una clasificación categórica del maltrato infantil, aunque habitualmente conviven diversos tipos de maltrato que producen importantes efectos sobre el niño. El abuso físico y sexual del niño y la negligencia de la infancia están incluidos dentro del apartado de «otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica» del DSM-IV. **El maltrato físico** se define como toda aquella acción no accidental por parte de los padres o cuidadores que provoque daño físico o enfermedad en el niño o lo ponga en riesgo de padecerlos. El **abuso sexual** es cualquier clase de contacto sexual con una persona menor de 18 años por parte de un adulto desde una posición de poder o autoridad sobre el niño. Este tipo de abuso puede clasificarse en función del tipo de contacto sexual, ya que puede darse con o sin contacto físico, y en función de la relación que existe entre la víctima y el ofensor, diferenciando así entre incesto y violación. El maltrato **emocional o psicológico** se refiere a formas de hostilidad verbal crónica, como insultos, desprecios, críticas o amenazas de abandono, así como al constante bloqueo de las iniciativas de interacción infantiles (desde la evitación hasta el encierro) por parte de cualquier adulto del grupo familiar, e incluye formas de aterrorizar, humillar o rechazar a los menores. Por último, la **negligencia** se refiere al maltrato por omisión, cuyo caso extremo es el **abandono**. Consiste en el fracaso de los cuidadores en salvaguardar la salud, seguridad y bienestar del niño, y se da

a distintos niveles, como son, la *negligencia física*, que se define como actitud pasiva de los cuidadores para proporcionar al niño las necesidades mínimas adecuadas en relación con la vivienda, ropa, nutrición, higiene y seguridad. La *negligencia médica* se da ante el descuido de proporcionar al niño el tratamiento adecuado para su salud física y mental. La *negligencia emocional* se define como rechazo a los cuidados psicológicos, atención inadecuada a las necesidades de afecto del niño y falta de soporte emocional. Por último, la *negligencia educacional* se entiende como la alta permisividad, de manera crónica, a las conductas desadaptativas, falta de límites, fracaso en la escolarización obligatoria e inatención de las necesidades especiales del niño (De Bellis, 2005).

A grandes rasgos, el maltrato infantil provoca, entre otros efectos, una alta mortalidad y morbilidad, ya que se calcula que más de un 10 por 100 de los niños que padecen retraso mental y/o parálisis cerebral son debidos al maltrato. Además, estos niños presentan déficits cognitivos o del lenguaje, trastornos del aprendizaje y dificultades académicas, incluyendo déficits de atención y trastornos de conducta, problemas emocionales y comportamientos autodestructivos. Por tanto, se ha observado que los malos tratos durante la infancia reducen la calidad de vida relacionada con la salud física y mental (Afifi y cols., 2007). El abandono puede ocasionar desnutrición grave, que, al menos durante los primeros seis meses de vida, se asocia con secuelas neurológicas permanentes que, a su vez, pueden potenciar las lesiones producidas por el maltrato físico. Este tipo de maltrato es el que más secuelas neurológicas origina, siendo los niños menores de 5 años de edad los más vulnerables a las consecuencias del mismo (Giménez-Pando y cols., 2007).

Aunque no todos los niños maltratados desarrollan conductas desadaptativas, las interrupciones en el desarrollo psicológico y neurobiológico sufridas durante la infancia pueden contribuir a que estos niños presenten psicopatologías a corto y a largo plazo. Los trastornos de mayor prevalencia que aparecen en estos niños son la depresión, los problemas de conducta y la delincuencia, los trastornos de conducta antisocial y oposicionista, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Además, el maltrato infantil también se ha relacionado con trastornos de personalidad (Tyrka y cols., 2009), abuso de drogas, conductas autolesivas y suicidas, somatización, ansiedad y disociación (Cicchetti y Toth, 2005).

A nivel neurobiológico, el maltrato infantil se asocia con importantes alteraciones del Sistema Nervioso Central (SNC), del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), del Sistema Endocrino (SE) y del Sistema Inmune (SI). Por otra parte, los estudios genéticos han mostrado que las víctimas de malos tratos durante la infancia presentan a largo plazo cambios en la expresión del gen NR3C1, relacionado con la regulación de los receptores de glucocorticoides a nivel del hipocampo, y, por tanto, alteraciones en la respuesta de estrés del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), pudiendo aumentar el riesgo de suicidio (McGowan y cols., 2009). Sobre la base de lo expuesto anteriormente, se puede

afirmar que el maltrato durante la infancia supone una severa interrupción del desarrollo normal del niño, ya que, además de los daños y lesiones que puede sufrir debidos al maltrato de tipo físico, éste es sometido a altos niveles de estrés crónico que provocarán secuelas importantes a niveles anatómico, estructural y funcional en su cerebro. Teniendo todo ello en cuenta, el objetivo de este capítulo es resumir e integrar los conocimientos actuales sobre las consecuencias neurobiológicas que ejerce el maltrato infantil en el encéfalo y en su desarrollo, así como su posible relación con las bases neuroanatómicas implicadas en la agresión y violencia humanas. El análisis de esta interacción puede resultar de gran utilidad para la prevención y el tratamiento de las consecuencias derivadas del maltrato en la edad adulta. Para ello se explicará, en primer lugar, la relación entre el desarrollo cerebral posnatal y el maltrato infantil. A continuación, se describirán, de manera exhaustiva, los principales resultados obtenidos en los diversos estudios analizados sobre los cambios estructurales y funcionales que se producen como consecuencia del maltrato a edades tempranas, así como las variables más relevantes que los modulan. Por último, y en función de los datos existentes acerca de las bases neuronales de la violencia humana, que han sido expuestos y desarrollados en el capítulo anterior, se analizará la posible interacción existente entre las consecuencias observadas en los niños maltratados con la de los adultos violentos, desgranando de este modo la influencia de los cambios neurobiológicos producidos por el maltrato en el llamado «ciclo de la violencia».

## **2. DESARROLLO CEREBRAL POSNATAL Y MALTRATO**

Desde el nacimiento hasta el período adulto se produce un desarrollo físico, conductual y emocional progresivo, paralelo a los cambios observados en la maduración cerebral. Las expansiones de las células neuronales y dendritas de las neuronas corticales comienzan a desarrollarse unos meses antes del nacimiento, aunque de un modo bastante rudimentario. Durante el primer año de vida, las prolongaciones de cada neurona se desarrollan para establecer las conexiones neuronales definitivas. De este modo, las neuronas nacen y llegan a diferenciarse unas de otras hasta que migran a distintas regiones, estableciendo así sus propias conexiones. Aunque este proceso está genéticamente determinado, el papel del ambiente en el que se produce el desarrollo va a ser definitivo para el mantenimiento de determinadas conexiones, favoreciendo la ocurrencia de los cambios neuronales responsables de procesos como el aprendizaje, el abuso de drogas o los producidos como consecuencia de daños, desnutrición y situaciones de estrés severo a edades tempranas. Hablamos, por tanto, del fenómeno de *plasticidad neuronal* (Grassi-Oliveira y cols., 2008).

Otro proceso posnatal importante es la *mielinización*, o formación de mielina alrededor de los axones con el objetivo de favorecer la conducción de impulsos nerviosos. La mielinización está íntimamente asociada al desarrollo de la capacidad

funcional de las neuronas, por lo que las neuronas amielínicas tienen una velocidad de conducción lenta y muestran una fatiga precoz, mientras que las neuronas mielinizadas conducen más rápidamente y cuentan con un largo período de actividad antes de que se produzca la fatiga. La mielinización más intensa se da al poco tiempo del nacimiento, y continúa durante años, comenzando en la médula espinal y posteriormente extendiéndose al encéfalo posterior, medio y anterior. Si se producen fracasos en el proceso de mielinización, se observa inhibición en el desarrollo satisfactorio de las funciones cognitivas, motoras y sensoriales, de modo que se impide la integración de la información (Watts-English y cols., 2006).

Los malos tratos a edades tempranas producen cambios a nivel intrínseco, ya que afectan principalmente a neurotransmisores, hormonas neuroendocrinas y factores neurotróficos, muy implicados en el desarrollo normal del cerebro. La exposición a situaciones altamente estresantes durante la infancia lleva asociada un aumento en las respuestas de estrés. De este modo, los mecanismos que actúan ante los niveles de ansiedad a los que se ve sometido el niño activan los sistemas biológicos de respuesta de estrés, produciéndose como consecuencia la aparición de cambios cerebrales adversos. Los principales cambios observados son pérdida acelerada de neuronas, retrasos en el proceso de mielinización, anomalías en el desarrollo apropiado de la poda neural, inhibición en la neurogénesis o estrés inducido por factores de crecimiento cerebral (Teicher y cols., 2003, y De Bellis, 2005). A su vez, se observan efectos neurobiológicos importantes a niveles funcional y estructural que parecen desempeñar un papel fundamental, junto a otros factores ambientales y genéticos, en el desarrollo posterior de diversas psicopatologías. Se observan también cambios respecto a las zonas cerebrales que regulan las funciones ejecutivas en niños y niñas que han sufrido malos tratos (Lee y Hoaken, 2007).

Por tanto, el maltrato, los abusos y el abandono durante la infancia pueden considerarse como agentes que interrumpen el desarrollo cerebral normal, y que, dependiendo además de la edad de inicio y de la duración de los malos tratos, pueden incluso llegar a producir modificaciones considerables en algunas estructuras cerebrales. Muy probablemente, estos cambios estén relacionados con la mayor vulnerabilidad de estos niños a sufrir ciertas psicopatologías, especialmente TEPT, depresión y abuso de sustancias, así como con problemas de aprendizaje, atención y memoria (De Bellis, 2005; Grassi-Oliveira y cols., 2008).

### **3. CONSECUENCIAS DEL MALTRATO INFANTIL SOBRE EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Los estudios que han analizado los efectos del maltrato infantil sobre el desarrollo del SNC se han basado tanto en los datos aportados por las técnicas de neuroimagen estructural como en aquellos que provienen de la neuroimagen funcional. Por ello, y con



la finalidad de ofrecer de forma resumida e integrada la información aportada por numerosas investigaciones, se presentarán las principales conclusiones obtenidas en cuanto a las consecuencias estructurales y funcionales del maltrato infantil.

Diversos estudios preclínicos muestran que existen algunas regiones cerebrales pertenecientes al SNC que son especialmente vulnerables a las situaciones de estrés temprano. Estas regiones comparten algunas características, ya que se desarrollan durante los primeros años de la vida, poseen un alto nivel de receptores de glucocorticoides y presentan cierto grado de neurogénesis posnatal (Grassi-Oliveira y cols., 2008). El maltrato infantil produce, además, consecuencias sobre el funcionamiento intelectual, académico, social y comportamental de los afectados. Los niños víctimas de abusos suelen mostrar estrés psicosocial, dificultades conductuales y problemas sociales (Watts-English y cols., 2006). A continuación, se muestran los principales datos publicados al respecto en función de las distintas áreas cerebrales dañadas y de las funciones afectadas. Con la finalidad de organizar y ofrecer de forma resumida los datos procedentes de multitud de publicaciones científicas, se ha integrado la información en las siguientes estructuras cerebrales implicadas: hipocampo, amígdala, giro temporal superior, cerebelo, cuerpo caloso y córtex cerebral.

### **3.1. Hipocampo**

El estrés temprano puede producir cambios estructurales profundos en el hipocampo, ya que esta región es especialmente vulnerable a sus efectos. Ello es fundamentalmente debido a la alta densidad de receptores de glucocorticoides, a su desarrollo posnatal y a su alta plasticidad neuronal (Grassi-Oliveira y cols., 2008). El estrés temprano parece prevenir la sobreproducción normal de sinapsis en las zonas hipocampales CA1 y CA3 en las etapas periadolescentes, pero no previene de la poda neural, lo cual conduce a un déficit permanente a nivel generalizado de la densidad sináptica (Teicher y cols., 2003). Se hipotetiza, por tanto, que los altos niveles de estrés temprano podrían reducir el volumen hipocampal en los niños que lo padecen. Sin embargo, los resultados de los trabajos sobre esta cuestión no son unánimes, ya que ofrecen datos contradictorios.

Bremner y cols. (2003) compararon, mediante Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), a mujeres que habían sufrido abusos sexuales en la infancia y presentaban TEPT, mujeres con historia de abusos sexuales sin TEPT y mujeres control de características sociodemográficas similares. Obtuvieron que el volumen hipocampal de la parte izquierda del grupo de mujeres con abusos y TEPT era un 16 por 100 menor comparado con las mujeres con abusos y sin TEPT, y un 19 por 100 menor comparado con las mujeres del grupo control, reducción que se asocia con los síntomas depresivos y pensamientos disociativos. Otro estudio analizó, mediante Resonancia Magnética (RM), el volumen del hipocampo y de la amígdala en mujeres con trastorno límite de la personalidad asociado a traumas tempranos, obteniendo una reducción bilateral del volumen hipocampal que se

correlaciona negativamente con el inicio y la duración del trauma vivido durante la infancia (Driessen y cols., 2000). En el mismo sentido, se ha observado una disminución del volumen del hipocampo y de la amígdala en adultos con TEPT supervivientes de maltrato infantil (Weniger y cols., 2008).

Por el contrario, no se han observado diferencias significativas en el hipocampo tras comparar a niños diagnosticados de TEPT que habían sufrido malos tratos (De Bellis y cols., 1999) o a jóvenes sometidos a abusos sexuales durante la niñez con sus correspondientes grupos controles (Teicher y cols., 2003). Estos resultados pueden apoyar la hipótesis de que la reducción del volumen hipocampal asociada al maltrato infantil es sólo posible detectarla en sujetos adultos y no durante la infancia (Grassi-Oliveira y cols., 2008). Este efecto puede ser debido a que los daños hipocampales producidos como consecuencia del estrés no se hacen evidentes hasta producirse el desarrollo pospuberal. Ésta sería, quizá, una de las claves que explicarían una mayor vulnerabilidad de estos sujetos para desarrollar TEPT durante la edad adulta. La plasticidad neuronal y el desarrollo aparentemente normal del hipocampo pueden enmascarar algunos de los efectos cerebrales sufridos por los niños maltratados con TEPT (De Bellis, 2005). Los resultados de un metaanálisis parecen verificar esta idea, ya que no se han descrito diferencias entre el volumen hipocampal izquierdo, el derecho y el total de niños con TEPT secundario al maltrato y el de controles sanos. No obstante, si se comparan estos mismos datos en adultos con las mismas características, se obtienen diferencias significativas en el volumen hipocampal izquierdo y en el derecho (Woon y Hedges, 2008).

Una investigación valoró el efecto de la presencia o no de maltrato (con independencia del tipo) y/o negligencia durante la infancia en un grupo de personas con dependencia del alcohol, la cocaína y/o el cannabis y en un grupo control sin dependencia de dichas sustancias. Los resultados indicaron que en todos los participantes el maltrato durante la infancia se relacionaba con un menor volumen de materia gris en el hipocampo izquierdo, el giro parahipocampal (presubiculum, parasubiculum, prosubiculum, subiculum, y córtex entorrinal) y el giro fusiforme anterior. Además, en el grupo de adictos el maltrato durante la infancia se relacionaba con recaídas más severas en un período más corto de tiempo (Van Dam y cols., 2014).

Las manifestaciones funcionales de los cambios observados en el volumen hipocampal en sujetos maltratados están relacionadas con los síntomas amnésicos, disociativos, ansiogénicos y desinhibitorios característicos del TEPT. El estrés a edades tempranas está asociado con la reducción de las regiones sinápticas del hipocampo, lo que podría explicar algunas de las dificultades en la recuperación de recuerdos asociadas con eventos traumáticos. Las alteraciones del hipocampo en mujeres víctimas de abusos sexuales durante la infancia podrían estar más asociadas con la sintomatología disociativa y psiquiátrica desarrollada tras el trauma que con el funcionamiento de la memoria (Stein y cols., 1997; Teicher y cols., 2003). Otros datos obtenidos con muestras de mujeres

sometidas a abusos y/o abandono en la niñez, y que presentan depresión durante la adultez, comparadas con aquellas que no han sufrido abusos pero sí que padecen depresión, muestran disminución y atrofia hipocampal en el grupo de mujeres deprimidas con historia de maltrato, sugiriendo que los cambios observados en el volumen hipocampal de las mujeres deprimidas pueden estar relacionados con el trauma a edades tempranas (Nemeroff, 2004).

### **3.2. Amígdala**

El estrés temprano produce alteraciones en la composición de la subunidad del complejo supramolecular del GABA-A de la amígdala, reduciendo así la densidad de los receptores centrales de benzodiazepinas y aumentando la afinidad de los receptores del GABA-A. Además, el estrés produce un aumento de los niveles de dopamina y atenúa los niveles de serotonina en la amígdala y en el núcleo accumbens. Un desarrollo anormal de la amígdala o del hipocampo, combinado con la disminución de la densidad de las benzodiazepinas centrales y la mayor afinidad de los receptores GABA-A, o las alteraciones en las subunidades de esta estructura, pueden «acelerar» la actividad del lóbulo temporal o del sistema límbico, produciendo lo que se ha denominado «irritabilidad límbica» (Teicher y cols., 2002; Teicher y cols., 2003).

Algunos estudios de neuroimagen sugieren que las regiones mediales prefrontales son hiporresponsivas y que la amígdala es hiperresponsiva en adultos con TEPT secundario a abuso infantil (De Bellis, 2005). En esta línea, en un trabajo sobre el paradigma de adquisición y extinción del miedo, en el que se han comparado mujeres con historia de abusos infantiles y TEPT y mujeres control, se ha observado que las primeras mostraban un aumento en la activación de la parte izquierda de la amígdala ante la adquisición del miedo, y una disminución de la función del córtex cingulado anterior durante la extinción (Bremner y cols., 2005).

No obstante, los resultados de las investigaciones llevadas a cabo sobre este aspecto no son unánimes, ya que, por una parte, se ha descrito una disminución del volumen de la amígdala en adultos con TEPT secundario a maltrato infantil (Weniger y cols., 2008), mientras que, por otra, diversos trabajos han comparado a niños con TEPT secundario a maltrato con niños controles y no han revelado diferencias significativas en cuanto al volumen de la amígdala (De Bellis y cols., 1999). En este sentido, en el metaanálisis previamente mencionado (Woon y Hedges, 2008) se han analizado los trabajos del grupo de De Bellis (De Bellis y cols., 1999; De Bellis y cols., 2001; De Bellis y cols., 2002), y se ha concluido que no existen diferencias significativas en los volúmenes izquierdo y derecho de la amígdala entre sujetos con TEPT secundario a maltrato y sujetos sanos. Por el contrario, se ha descrito una disminución significativa, aunque con un efecto débil, del volumen total de la amígdala en niños con TEPT al ser comparados con niños controles, tras incluir en el metaanálisis un estudio en el que se observó asimetría del

lóbulo frontal y disminución en el volumen cerebral en estos niños (Carrión y cols., 2001).

Por otra parte, cabe destacar que el sistema neural que conforma las habilidades y capacidades de los sujetos para interpretar las conductas y situaciones sociales está integrado por la amígdala y sus proyecciones al giro temporal superior, al tálamo y al córtex prefrontal (De Bellis, 2005). Un hecho ampliamente probado es que los sujetos que presentan historia de abandono tienen dificultades con las relaciones sociales. A pesar de que no existen investigaciones sobre inteligencia social y abandono, se ha descrito que los niños maltratados y diagnosticados de TEPT tienen un volumen mayor de la sustancia gris en el giro temporal superior, lo cual indica una alteración del desarrollo adecuado de la poda neural determinada por la edad en esta región (De Bellis y cols., 2002).

La activación del sistema límbico durante o después de una experiencia traumática puede impedir el desarrollo correcto en el procesamiento de la información, especialmente en lo que respecta a la recuperación de la memoria y los recuerdos, lo cual resulta esencial para diferenciar la intencionalidad, responsabilidad personal, sensación de control y confianza en los demás. Ello puede restringir el desarrollo de esquemas cognitivos en los niños que pueden dar lugar a agresividad, conductas de evitación o ambas (Lee y Hoaken, 2007). Por su parte, la amígdala es crucial en el condicionamiento del miedo y en el control de las conductas agresivas y sexuales, por lo que las conductas de descontrol episódico y de violencia impulsiva podrían tener su foco en la hiperresponsividad de esta estructura. Además, la amígdala también está relacionada con la recuperación de los recuerdos de tipo emocional y con los patrones de aprendizaje, por lo que se ha sugerido que su excesiva activación estaría asociada al desarrollo del TEPT y de la depresión mayor (Teicher y cols., 2003). En niños maltratados y abandonados, esta activación crónica de la amígdala podría deteriorar el desarrollo del córtex prefrontal (CPF), dando lugar a alteraciones en la adquisición de conductas y emociones dependientes de la edad, incluyendo el control de los impulsos (De Bellis, 2005).

### **3.3. Estructuras cerebelares**

El vermis cerebelar se desarrolla considerablemente en el período posnatal, y está implicado en algunas funciones cerebrales como la integración multisensorial y la activación límbica. Dada su alta densidad de receptores de glucocorticoides, también resulta especialmente vulnerable a los efectos del estrés temprano (Grassi-Oliveira y cols., 2008). En un estudio realizado mediante Resonancia Magnética Funcional (RMf) con adultos que fueron sometidos a abusos sexuales repetidos durante la infancia, se observaron daños en la actividad del vermis cerebelar. Posteriormente, se compararon estos datos con los obtenidos en jóvenes sanos consumidores habituales de sustancias, observándose ciertas similitudes, por lo que los autores concluyeron que los daños

producidos por traumas tempranos sobre el vermis pueden interactuar con los síntomas neuropsiquiátricos relacionados con el abuso de drogas (Anderson y cols., 2002).

Una investigación posterior comparó, mediante RM, a niños maltratados y diagnosticados de TEPT con niños con otros trastornos de ansiedad y niños control. Se observó una disminución en el cerebelo de los niños maltratados, estando el volumen cerebelar positivamente relacionado con la edad de inicio del trauma, y negativamente con la duración del mismo. El volumen cerebelar fue mayor en los niños que en las niñas, pero no se observó interacción entre el grupo y el género (De Bellis y Kuchibhatla, 2006).

El cerebelo desempeña un papel importante en la atención, el lenguaje, la cognición y el afecto. En cuanto a las manifestaciones funcionales relacionadas con cambios en las estructuras cerebelares, cabe destacar que las lesiones en las áreas cerebelares, y del vermis se relacionan con alteraciones a niveles cognitivo, lingüístico, social, conductual y emocional. Las alteraciones del vermis cerebelar pueden estar relacionadas con el desarrollo de algunas psicopatologías, como la esquizofrenia, el autismo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la depresión unipolar y bipolar y el abuso de drogas. Por todo ello, el vermis cerebelar es importante para el mantenimiento de la salud mental, y se ve gravemente afectado por el estrés temprano o el abandono, por lo que algunas de las consecuencias neuroconductuales producidas por el maltrato durante la infancia podrían estar mediadas por las alteraciones en esta estructura (Anderson y cols., 2002; Teicher y cols., 2003).

### **3.4. Cuerpo calloso e integración hemisférica**

El cuerpo calloso comprende un haz de fibras mielinizadas que permiten la conexión interhemisférica. Diversos estudios muestran que el tamaño del cuerpo calloso se ve afectado por las experiencias de estrés temprano. La primera evidencia se obtuvo tras la observación de una marcada reducción de esta estructura en niños con historia de maltrato o abandono (Teicher y cols., 1997). El trabajo fue replicado por otro grupo de investigación, demostrando que los niños diagnosticados de TEPT con historia de abusos mostraban evidencias de una mayor disminución anatómica en esta área cerebral. Los niños se mostraron más afectados que las niñas, al igual que en el estudio anterior (De Bellis y cols., 1999). Otra investigación relevante es la llevada a cabo por el grupo de Teicher y colaboradores, en la que compararon, mediante RM, el cuerpo calloso de niños y niñas hospitalizados con historia de abusos o abandono, niños y niñas hospitalizados sin historias de abusos y controles no hospitalizados. Sus resultados muestran una disminución en el volumen del cuerpo calloso de un 17 por 100 en niños maltratados/abandonados hospitalizados con respecto a los niños controles, y una disminución del 11 por 100 con respecto a los niños hospitalizados. Ello sugiere que en estos niños se ha producido una menor integración de información entre el hemisferio

izquierdo y el derecho a nivel de lóbulo frontal. Se halló, además, que los niños que habían sufrido abandono poseían una mayor reducción del cuerpo calloso (entre el 15 por 100 y el 18 por 100) en comparación con los niños que habían sufrido abusos físicos o sexuales, lo que explicaría la menor utilización de las conexiones neuronales de los niños abandonados como consecuencia de una alteración permanente a nivel de crecimiento cerebral o incluso de la muerte neuronal. Por el contrario, el cuerpo calloso de las niñas mostró ser más vulnerable ante los efectos adversos de los abusos sexuales (Teicher y cols., 2004; Lee y Hoaken, 2007).

La reducción del tamaño del cuerpo calloso se ha asociado con la disminución de la comunicación entre los hemisferios cerebrales. Los adultos con historia de malos tratos durante la infancia muestran importantes diferencias en la activación hemisférica durante la recuperación de memorias de tipo neutral o ante recuerdos inquietantes, además de una marcada lateralización en el procesamiento hemisférico. De este modo, los sujetos que habían padecido maltrato presentaban mayor activación del hemisferio izquierdo ante recuerdos de tipo neutral, y mayor activación en el derecho ante recuerdos inquietantes, mientras que los sujetos control no mostraban asimetrías ante los distintos recuerdos evocados (Schiffer y cols., 1995).

Los cambios observados en el tamaño del cuerpo calloso y, por tanto, en la integración hemisférica también producen efectos a nivel funcional. A pesar de que los hemisferios cerebrales tienen funciones propias (como el lenguaje y el pensamiento lógico y analítico propios del hemisferio izquierdo, y la percepción y expresión de las emociones, principalmente las negativas, propias del hemisferio derecho), es importante la función integradora del cuerpo calloso. Tal y como se ha descrito, el estrés temprano produce una disminución en el tamaño del cuerpo calloso, lo cual provoca un importante efecto en la integración de ambos hemisferios. Diversos estudios han mostrado asimetrías a favor del hemisferio derecho en las secreciones de dopamina y serotonina en la amígdala y el córtex prefrontal (CPF), respectivamente, que se correlacionan positivamente con los niveles de ansiedad presentados por los sujetos. El estrés temprano altera el desarrollo de la neurotransmisión de monoaminas y su efecto en el grado de lateralización, pudiendo producir importantes cambios sobre la conducta, dada la lateralización de los sistemas de neurotransmisores cerebrales (Teicher y cols., 2003).

### **3.5. Córtex cerebral**

Los altos niveles de estrés temprano tienen efectos sobre el desarrollo cortical, principalmente en la maduración prefrontal y la lateralización hemisférica. La corteza cerebral, esto es, la capa más externa de sustancia gris de los hemisferios cerebrales, se desarrolla lentamente mediante procesos cíclicos de reorganización. El CPF es la región cortical que se desarrolla más tarde, ya que las mayores proyecciones se mielinizan principalmente entre la adolescencia y la tercera década de la vida. A su vez, el CPF

también presenta una alta densidad de receptores para glucocorticoides y de proyecciones de dopamina que se activan principalmente como respuesta al estrés (Teicher y cols., 2003; De Bellis, 2005; Grassi-Oliveira y cols., 2008). Entre sus funciones, destacan la formulación de planes y estrategias, la toma de decisiones, la memoria de trabajo y la atención. Los altos niveles de estrés aumentan la activación de las catecolaminas, como norepinefrina, serotonina y dopamina, lo cual puede provocar que se detenga la función normal propia del CPF de inhibición del sistema límbico. Este efecto también se ha observado en adultos con altos niveles de estrés que han sido maltratados durante la infancia (Bremner y cols., 1999). Por ello, se ha hipotetizado que el estrés temprano activa el desarrollo del CPF, alterando así su desarrollo normal y produciendo una maduración precoz que tiene un efecto negativo sobre sus funciones y su capacidad (Teicher y cols., 2003).

El CPF consta de distintas regiones, dos de las cuales son de especial interés en este contexto. Se trata del córtex dorsolateral y del córtex orbitofrontal. El *córtex dorsolateral* se relaciona principalmente con las funciones de procesamiento emocional, manipulación y codificación de la información perteneciente a la memoria de trabajo y control de impulsos, y es importante para el mantenimiento de los niveles atencionales ante estímulos distractores. La disfunción en esta área estaría relacionada con la función perseverativa e inhibición de respuestas, y causaría, además, dificultades en el planteamiento de alternativas. Es por ello, y porque es una de las últimas regiones en madurar, que resulta especialmente vulnerable ante las interrupciones de su desarrollo durante la niñez la adolescencia. El *córtex orbitofrontal* ayuda a regular el afecto negativo y la actividad automática. Por otra parte, y junto a la amígdala, tiene un importante papel en la percepción del contenido emocional de los estímulos ambientales y en la comprensión de las distintas señales sociales que indican ira o enfado. Los daños en esta área se asocian con un pobre control de impulsos, estallidos de agresividad y falta de sensibilidad interpersonal, como la observada en criminales adultos y pacientes psiquiátricos. La disrupción en estas áreas ha sido relacionada con una baja regulación de la emoción y, por tanto, con una mayor propensión a la conducta agresiva (Lee y Hoaken, 2007).

Por lo que respecta a la *lateralización hemisférica*, se ha observado que si hay retrasos en la mielinización del cuerpo calloso, los hemisferios acaban desarrollándose de manera relativamente independiente (Teicher y cols., 2003; Grassi-Oliveira y cols., 2008). Se ha evaluado la maduración cortical y la diferenciación hemisférica en niños maltratados, analizándose y comparándose el desarrollo de ambos hemisferios cerebrales mediante un electroencefalograma (EEG). El córtex cerebral izquierdo de los niños controles diestros estaba más desarrollado que el córtex derecho, lo cual va en la línea de los trabajos llevados a cabo sobre dominancia cerebral. Sin embargo, en los niños estudiados que presentaban historia de maltrato, el EEG mostró que sus hemisferios derechos estaban más desarrollados que los hemisferios izquierdos, a pesar de que todos



ellos también eran diestros. Las medidas obtenidas demostraron que el hemisferio derecho de los niños maltratados se había desarrollado en el mismo grado que el de los controles, mientras que el hemisferio izquierdo estaba significativamente menos desarrollado (Teicher y cols., 1997). En otro trabajo posterior se observó asimetría del lóbulo frontal y disminución en el volumen cerebral de los niños diagnosticados de TEPT con respecto a los controles (Carrión y cols., 2001).

Diversos estudios realizados sobre los efectos del maltrato en el volumen cerebral y ventricular presentan resultados concordantes con los expuestos anteriormente. Tras comparar niños y adolescentes con TEPT secundario a maltrato durante la infancia y sujetos control, se puso de manifiesto que las estructuras cerebrales de los niños eran más vulnerables a los efectos de situaciones de estrés severo que las de las niñas. Además, el volumen intracraneal era menor en un 7 por 100 y el volumen total del cerebro en un 8 por 100 en sujetos con TEPT, estando, además, los síntomas típicos de TEPT asociados a un mayor volumen ventricular. También se indicó la existencia de una relación entre el bajo volumen intracraneal y la alta duración del abuso, lo que sugería que los efectos crónicos del abuso son acumulativos. Además, el volumen total del cerebro correlaciona positivamente con la edad de inicio del maltrato o abuso que da lugar al TEPT, y negativamente con la duración del mismo. También se hallaron interacciones con el género de los sujetos estudiados, presentando los niños maltratados con TEPT mayor volumen ventricular que las niñas (De Bellis, 2005). Otra investigación más reciente ha mostrado que personas con altos niveles de maltrato y/o negligencia (con independencia del tipo) durante la infancia tienen menor volumen de materia gris en el CPF orbitofrontal, el hipocampo, la ínsula, el giro cingulado anterior y el caudado. Además, esta relación entre maltrato y anomalías estructurales se mantuvo tras controlar el efecto de la ansiedad rasgo, los niveles de depresión, la edad, la inteligencia, el nivel educativo e incluso de los acontecimientos estresantes más recientes (Dannowski y cols., 2012).

Los cambios originados a nivel de CPF tienen diversos efectos sobre el desarrollo de las funciones cerebrales del niño, siendo los más pronunciados los producidos a nivel de maduración cortical y lateralización hemisférica. Se han observado déficits en las funciones ejecutivas en niños con TEPT secundario a maltrato, en comparación con controles sanos, incluyendo alteraciones en el pensamiento abstracto, en la atención y en la memoria (Beers y De Bellis, 2002). Otras investigaciones llevadas a cabo mediante técnicas de neuroimagen relacionan las alteraciones desarrolladas en el CPF con las que muestran los pacientes diagnosticados de depresión o TEPT, así como con los cambios estructurales observados en la amígdala de pacientes deprimidos (Nemeroff, 2004). Estos datos indicarían que en la base del desarrollo de este tipo de psicopatologías en los sujetos que han sufrido abusos durante la infancia se encuentran los cambios estructurales producidos como consecuencia de los mismos. Es importante resaltar que muchos de los niños que sufren *maltrato de tipo físico* presentan daños neurológicos



directamente relacionados con las agresiones, además de con los altos niveles de estrés, y que, a pesar de que no van a ser analizados en detalle en esta revisión, debemos tener en cuenta que muchos de ellos manifiestan graves alteraciones de memoria, cierto grado de retraso mental, retrasos en el lenguaje, afasias, disfasias y alteraciones visuales y motoras producidos por traumatismos y hematomas craneoencefálicos (Giménez-Pando y cols., 2007).

Por otro lado, resulta interesante destacar que las mujeres víctimas de abuso sexual en la infancia presentaban menor volumen cortical del córtex somatosensorial primario, específicamente, en aquella región en la que se encuentran representados los genitales. Por otro lado, aquellas que fueron maltratadas emocionalmente mostraron menor volumen cortical en las regiones relevantes para el autoconocimiento y la autoevaluación (Heim y cols., 2013). Las mujeres maltratadas (con independencia del tipo de maltrato) con una mayor vulnerabilidad a desarrollar síntomas depresivos podrían presentar una peor comunicación de determinadas estructuras cerebrales con las de alrededor. De hecho, se ha destacado la menor conectividad de la amígdala izquierda, el córtex cingulado anterior dorsal y el CPF ventrolateral izquierdo con el resto de estructuras cerebrales. Además, la mayor severidad del maltrato durante la infancia se ha relacionado con una peor conectividad del CPF dorsolateral izquierdo. Sin embargo, las mujeres que sufrieron maltrato pero no desarrollaron depresión presentaron menor conectividad del CPF ventrolateral derecho y del córtex cingulado anterior dorsal (Cisler y cols., 2012). Estos resultados subrayan los correlatos cerebrales que podrían subyacer a la menor probabilidad en mujeres maltratadas para desarrollar depresión. Sin embargo, sería necesario recabar más información para determinar qué otros factores posibilitarían la menor vulnerabilidad para desarrollar depresión.

## **4. VARIABLES MODULADORAS DEL MALTRATO INFANTIL**

A la vista de los resultados comentados, es importante concluir que los efectos del maltrato infantil sobre las diversas estructuras cerebrales no son claros, ya que no se describen en todas las investigaciones y cuando aparecen son, en muchas ocasiones, sutiles y matizables. Es probable que algunas variables, como el género de las personas maltratadas y el tipo de maltrato recibido, así como la intensidad y duración del mismo, puedan estar modulando esos efectos. Por ello, a continuación, se analiza el efecto de estas variables sobre las repercusiones del maltrato infantil.

### **4.1. Tipología del maltrato**

Los menores con historias de abuso o abandono presentan déficits en mediciones estándar de habilidades académicas y cognitivas, obtienen bajas evaluaciones de los profesores en el colegio, desajustes académicos y suelen repetir cursos escolares. Al ser

comparados con sujetos control, los niños con TEPT secundario a maltrato infantil presentan mayores dificultades en tareas de atención, solución de problemas, función ejecutiva, razonamiento abstracto, aprendizaje, memoria y funcionamiento visual y espacial (Beers y De Bellis, 2002; Watts-English y cols., 2006).

Estas consecuencias dependen del tipo de maltrato padecido, sea éste físico, sexual, por negligencia, por abandono o una combinación de ellos. El *abandono* puede provocar mayores efectos adversos al producir consecuencias permanentes, puesto que las regiones neurobiológicas y las capacidades emocionales y cognitivas no se desarrollan apropiadamente. En estudios prospectivos, el *abandono y negligencia* durante la infancia se asocia con retrasos significativos en el desarrollo cognitivo y el crecimiento craneal en niños pequeños, así como con bajos logros académicos en la adolescencia y la adultez. Las investigaciones realizadas con niños rumanos institucionalizados, con el fin de determinar disfunciones cerebrales asociadas con la tasa metabólica de glucosa, muestran que estos niños poseen una disminución significativa del metabolismo bilateral de las estructuras del cerebro relacionadas con las funciones cognitivas, con la inteligencia social y con la ansiedad, como son el córtex orbitofrontal, el córtex temporal, el CPF, la amígdala, el hipocampo y el troncoencéfalo, comparados con niños con epilepsia crónica y con adultos sanos (Chugani y cols., 2001). Se observan déficits en las tareas dependientes del CPF, esto es, inatención y déficits sociales, lo que asocia la privación y los altos niveles de estrés a los que están sometidos los niños institucionalizados con los déficits cognitivos y conductuales que muestran a largo plazo. Otras investigaciones han revelado un menor funcionamiento cognitivo en niños médicamente sanos que han sufrido abandono, y no presentan historia de abuso físico severo, abuso sexual, exposición prenatal a sustancias o maltrato psicológico (insultos) al ser comparados con niños control no maltratados. Estos datos indican que los niños víctimas de abandono y negligencia presentan déficits específicos en atención, funciones ejecutivas y funciones visoespaciales (De Bellis, 2005).

En niños que han sufrido *maltrato de tipo físico* se observa menor ejecución en las funciones cognitivas, habilidades motoras y lenguaje (Prasad y cols., 2005), así como déficits en las habilidades verbales y de memoria. Los estudios realizados con niñas sometidas a *abusos sexuales* revelan una clara relación entre la duración de los abusos y los déficits en las habilidades cognitivas y el fracaso escolar (Watts-English y cols., 2006). La hipervigilancia en los entornos amenazantes en los que crecen los niños *maltratados físicamente* se convierte en adaptativa, mientras que los niños que sufren *abandono* suelen crecer en entornos empobrecidos a nivel emocional y de estimulación. Por ello, cabría esperar que las dificultades presentadas por niños *maltratados físicamente* se debieran principalmente a la hipervigilancia ante posibles amenazas y a sesgos de atribución hostil ante las distintas situaciones, mientras que los niños que han padecido *abandono* presentarían más bien problemas en cuanto a la regulación emocional. La excesiva hipervigilancia de los niños maltratados puede afectar al desarrollo de las

regiones cerebrales asociadas a la ira o al enfado, como es el córtex orbitofrontal. Por tanto, esta hipervigilancia ante cualquier signo de amenaza, añadida al sesgo cognitivo percibido que predispone a explicar las acciones de los otros como hostiles, puede reforzarse mutuamente, pudiendo llevar a interpretar las situaciones como amenazantes y a actuar en consecuencia de manera agresiva sin que se den las señales suficientes en las distintas situaciones que apoyen esta interpretación sesgada de la realidad. Por el contrario, las experiencias vividas por los *niños abandonados* y las irregularidades sufridas a nivel emocional y con respecto al cuidador (en el caso de que lo haya) provocan alteraciones en las regiones neuronales que guían la regulación de las emociones, principalmente en el sistema límbico. Por tanto, cuando el niño entra en la adolescencia puede encontrarse con serios problemas a la hora de regular la mayor variedad e intensidad de emociones a las que se ve expuesto (Lee y Hoaken, 2007).

Es importante tener en cuenta que, en muchas situaciones, el abuso físico o sexual y el abandono se dan de manera conjunta, por lo que es difícil establecer los parámetros concretos característicos de cada uno de ellos. Además, diversos estudios señalan que los resultados observados en niños sometidos a malos tratos, abusos y/o abandono se mantienen durante la adultez (Watts-English y cols., 2006). Las investigaciones con adultos sugieren que hay una estrecha relación entre el maltrato infantil y los síntomas clínicos relacionados con los diversos trastornos de personalidad, a pesar de no encontrarse diferencias significativas con respecto al tipo de maltrato (Tyrka y cols., 2009). Tal y como ya se ha comentado, diversos tipos de maltrato y/o negligencia se producen de forma conjunta. En relación con ello, un reciente estudio con adultos indicó que haber sido maltratado/a (tanto física como sexualmente) o abandonado/a durante la infancia se relacionaría con déficits a nivel de la memoria visual y espacial, y de las funciones ejecutivas. Sin embargo, la relación fue más fuerte en el caso del abuso físico o sexual (Gould y cols., 2012). Diversos autores han sugerido que los menores que han sido únicamente víctimas de negligencia pero no de abusos tienen un mejor rendimiento cognitivo general que aquellos que han sido expuestos a la combinación de abuso y negligencia (Carvalho y cols., 2015; Cicchetti y Toth, 2005; Irigaray y cols., 2013; Nolin y Ethier, 2007). Es por ello por lo que la combinación de diversos tipos de maltrato tendría efectos acumulativos a nivel del Sistema Nervioso Central, siendo una de sus consecuencias el peor rendimiento cognitivo.

## **4.2. Efectos según el género**

Existen diferencias de género reseñables en los efectos que el maltrato infantil provoca a nivel cerebral, siendo algunas de las más notables el hecho de que los niños presentan un déficit más pronunciado en el desarrollo normal de la zona del cuerpo calloso, un menor volumen cerebral y mayor volumen ventricular que las niñas (De Bellis, 2005; De Bellis y Kuchibhatla, 2006). Estos datos podrían sugerir que los efectos del maltrato a

nivel de desarrollo cerebral son más aversivos en los niños que en las niñas, puesto que, además, estas diferencias se muestran persistentemente ante distintas edades de inicio, duración y tipos similares de maltrato, entre otras variables de estudio.

Otras investigaciones se han basado en el hecho de que algunos trastornos mentales, como el trastorno límite de la personalidad, son más prevalentes en mujeres que en hombres, por lo que se ha intentado averiguar cuáles son las diferencias existentes a la base y qué posible interacción de factores da lugar a la aparición de estas psicopatologías. Las *niñas* presentan mayores casos de abuso sexual que los niños, pero hay un efecto dimórfico relacionado con el desarrollo cerebral tras el maltrato, ya que los casos de abuso sexual se asocian con una disminución en el tamaño del cuerpo calloso en niñas, mientras que esta disminución en *niños* se debe al abandono en la infancia.

Por otra parte, también hay diferencias de género en la lateralización cerebral y en los efectos hormonales. En este sentido, la mayor capacidad bilateral lingüística y la reducción de la dominancia cerebral en las *mujeres* facilitan los intercambios de información entre el hemisferio izquierdo y el derecho, aumentando a su vez la capacidad de padecer inestabilidad afectiva y, por tanto, mayor probabilidad de presentar trastornos como el límite. Por el contrario, la alta lateralización del hemisferio izquierdo y la reducción del tamaño del cuerpo calloso que presentan los *hombres* que han sufrido maltrato pueden favorecer la separación entre el pensamiento y el afecto y la conciencia social, facilitando así el desarrollo de alexitimia y del trastorno de personalidad antisocial (Teicher y cols., 2003).

## **5. EL «CICLO DE LA VIOLENCIA»: IMPORTANCIA DE LOS CAMBIOS NEUROBIOLÓGICOS**

Los menores que han sufrido malos tratos durante la infancia muestran un mayor riesgo de presentar conductas antisociales y violentas durante la adultez, fenómeno que ha sido denominado «ciclo de la violencia» (Craig, 2007). Es evidente que en la base del desarrollo de conductas agresivas confluyen distintos factores, tanto ambientales como biológicos, entre los que se encuentran los genéticos, los neuroquímicos, los hormonales, los neurológicos, los inmunológicos, los sociales, los familiares, la experiencia previa y las diferencias individuales (Moya-Albiol, 2004; Nelson y Trainor, 2007). Teniendo en cuenta esta compleja interacción de factores, nos proponemos establecer los posibles paralelismos existentes entre los cambios neurobiológicos que se producen como consecuencia del maltrato infantil y aquellos observados en adultos agresivos y/o violentos. Para ello, utilizaremos como marco de referencia el capítulo anterior, que versa sobre las bases neuronales de la violencia humana (Moya-Albiol, 2004). Esta relación podría explicar el «ciclo de la violencia» desde un punto de vista neurobiológico, y el hecho de descifrar las claves biológicas de este ciclo tendría importantes implicaciones en el diagnóstico, prevención y tratamiento de este tipo de conductas y trastornos mentales

asociados (Miczek y cols., 2007).

Investigaciones realizadas mediante técnicas de estimulación eléctrica han mostrado que áreas como la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo y estructuras tegmentales son precursoras de la agresión, mientras que otras áreas, como la zona ventromedial de los lóbulos frontales y el área central de los lóbulos temporales, son inhibitoras de este tipo de conductas. Diversos estudios realizados en sujetos que presentan conductas violentas y/o trastornos relacionados con algún tipo de agresión han observado diferencias morfológicas y anatómicas con respecto a los sujetos control. En este sentido, se han observado déficits estructurales y funcionales en los lóbulos temporales y frontales en diversas muestras de sujetos violentos.

A nivel de *lóbulo temporal*, la disminución del volumen del hipocampo y de la amígdala en sujetos víctimas de malos tratos durante la infancia (Carrión y cols., 2001; Bremner y cols., 2003; Weniger y cols., 2008) podría contribuir al desarrollo de la violencia en sujetos adultos. De este modo, los estudios de neuroimagen realizados en adultos violentos han mostrado la existencia de una pérdida unilateral de tejido en la amígdala y el hipocampo del lóbulo temporal, llegándose incluso a establecer una correlación positiva entre la reducción del tamaño bilateral del hipocampo y altas puntuaciones en escalas de psicopatía. Otra alteración ya explicada en niños maltratados es la «irritabilidad límbica» (Teicher y cols., 2002 y 2003), también observada en adultos que muestran comportamientos violentos, en los que se muestra una irritabilidad extrema manifestada por un aumento en la conducta agresiva, hipersexualidad y ataques irracionales.

Por lo que respecta a las alteraciones observadas en el *lóbulo frontal* de niños maltratados, se muestra que los altos niveles de estrés afectan a su desarrollo normal, produciendo una maduración prefrontal precoz y una lateralización hemisférica (Teicher y cols., 2003). En relación a ello, se ha demostrado que la hipoactivación en regiones como el córtex orbitofrontal, unida a la hiperactivación de la amígdala, se relacionan con un bajo control de impulsos, estallidos de agresividad y falta de sensibilidad personal, que predisponen a la conducta agresiva y violenta (Lee y Hoaken, 2007). En cuanto a la *lateralización hemisférica* y a las conexiones establecidas por el cuerpo calloso en menores maltratados, se ha observado, tal y como se ha comentado, un menor tamaño del cuerpo calloso (Teicher y cols., 1997; De Bellis y cols., 1999; Teicher y cols., 2004), especialmente en varones, así como retrasos en la mielinización, lo cual propicia el desarrollo independiente de ambos hemisferios (Grassi-Oliveira y cols., 2008). Estos hallazgos pueden relacionarse con datos obtenidos en adultos violentos, en los que se observa una menor lateralización a nivel de lenguaje en tareas que implican procesamiento verbal, así como una disminución en el metabolismo de glucosa en el cuerpo calloso en muestras de asesinos (Raine y Buchsbaum, 1996).

La alteración del desarrollo y los daños cerebrales producidos como consecuencia del maltrato infantil podrían llevar a las alteraciones observadas a diversos niveles cerebrales,

como a nivel de hipocampo y de amígdala, y no únicamente dañar las conexiones entre el CPF y la amígdala, como se ha propuesto en los estudios realizados sobre el «síndrome del zarandeo» (Pascual-Castroviejo y cols., 2001).

Si atendemos a los *modelos teóricos* que explican la agresión humana, también es posible observar similitudes entre las bases biológicas que en ellos se proponen y los hallazgos obtenidos en sujetos maltratados durante la infancia. Uno de estos modelos establece que en la base de las conductas agresivas se encuentran alteraciones en el lóbulo frontal que confluyen con diversos niveles de manifestación, como son el neurofisiológico, el neuroconductual, el de personalidad, el social y el cognitivo. Cuanto mayor es el déficit observado a nivel prefrontal, hay mayor probabilidad de que confluyan alteraciones en los distintos niveles mencionados, y de que aparezca la violencia (Raine y Buchsbaum, 1996). Estas alteraciones pueden ser relacionadas con las observadas a nivel funcional en niños maltratados, ya que las alteraciones y problemas de conducta que presentan podrían ser consecuencia de alteraciones en los diversos niveles explicados y tener en la base un mal funcionamiento del lóbulo frontal.

El modelo de Davidson y cols. (2000) establece que las alteraciones a nivel estructural y funcional del circuito neural regulador de la emoción (compuesto por el CPF, la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, el córtex cingulado anterior y otras estructuras interconectadas) puede aumentar el riesgo de manifestar conductas agresivas y violentas de tipo impulsivo, pero no de tipo premeditado. Teniendo en cuenta las diversas regiones que componen este circuito, a lo largo de la presente revisión se han mostrado resultados que establecen alteraciones tanto estructurales como funcionales de estas áreas, por lo que, teniendo en cuenta esta teoría, estos niños serían más propensos a mostrar conductas violentas e impulsivas durante el período adulto, posiblemente con mayor frecuencia ante impulsos incontrolados que ante acciones premeditadas.

En último lugar, es importante destacar que el momento en el que se produce el maltrato para que tenga lugar la transmisión intergeneracional de la violencia de tipo físico varía en función del género. Así, en el caso de los hombres tendría mayor probabilidad de perpetuarse si se produce antes de los trece años, mientras que en el caso de las mujeres la violencia física tendería a perpetuarse cuando el maltrato se produce con posterioridad a los 13 años (Romero Martínez y cols., 2014). Sin embargo, una de las limitaciones del estudio mencionado es que se trata de un estudio transversal y de tipo retrospectivo, basado en población adulta. Por tanto, serían necesarios más estudios que analizasen el rol diferencial del género en la transmisión intergeneracional de la violencia.

En función de los hallazgos expuestos en el presente capítulo, y a la base de los paralelismos existentes a nivel neurobiológico, cabe establecer que, aun teniendo en cuenta las diferencias individuales y los diversos factores que confluyen en la aparición de las conductas agresivas durante el período adulto, hay una serie de cambios cerebrales en niños maltratados que son también observados en adultos violentos. Dichos cambios dan lugar a variaciones funcionales que, junto con otros factores ya especificados,

pueden actuar como caldo de cultivo para este tipo de conductas, predisponiendo así a la perpetuación del «ciclo de la violencia», e incluso contribuyendo al desarrollo de trastornos de personalidad y de conductas desadaptativas. Determinar los posibles paralelismos neurobiológicos entre ambos tipos de muestras es crucial a la hora de establecer tanto actuaciones de tipo diagnóstico y preventivo como los tratamientos adecuados para el control de la violencia humana.

## **6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO**

El maltrato infantil provoca graves secuelas neurobiológicas, psicológicas y conductuales en los menores que lo padecen, aunque es importante resaltar el papel de las diferencias individuales, ya que hay discrepancias entre niños y niñas en el desarrollo posterior a la experiencia del maltrato. Por ello, no todos los sujetos que han sufrido abusos o abandono en la niñez van a presentar psicopatologías y/o déficits funcionales per se.

El hecho de que el cerebro humano siga desarrollándose durante la infancia y la adolescencia, e incluso durante el período adulto, hace que sea especialmente vulnerable ante situaciones traumáticas o de estrés crónico, produciéndose daños, en ocasiones irreversibles, de tipo físico, emocional y cognitivo. En un alto porcentaje de estos daños, llevarán al desarrollo de diversas patologías en la edad adulta, tales como el TEPT o la depresión, el abuso de sustancias e incluso los trastornos de personalidad, además de todos los déficits cognitivos asociados. Es evidente, pues, que un desarrollo adecuado sin altos niveles de estrés y sin la vivencia de situaciones traumáticas durante los primeros años de vida permite que el cerebro evolucione de un modo mucho más adaptativo, de forma que la persona será más social, estable y empática y, por supuesto, menos agresiva. Los altos niveles de estrés potencian un desarrollo del cerebro más antisocial, pero adaptado a las circunstancias hostiles que le rodean. Esta revisión se ha focalizado en los efectos de los malos tratos como fuente importante de estrés temprano, pero los resultados aquí descritos podrían generalizarse a situaciones similares, como, por ejemplo, las que deben vivir los niños que nacen y crecen en países en guerra o con carencia absoluta de recursos.

Un alto nivel de estrés a edades tempranas supone una interrupción en el desarrollo normal del niño, ya que genera un aumento importante en los niveles hormonales que forja cambios estructurales y funcionales en el cerebro. Como consecuencia del maltrato se producen alteraciones en los distintos sistemas, esto es, SNC, SNA, SE y SI.

Hay una importante influencia de la genética, las hormonas, los factores de crecimiento, la nutrición y el enriquecimiento del ambiente en el desarrollo del cerebro en estos niños, además de los factores sociales, de los familiares, de la tipología de los abusos y del género del menor. Esta interacción de factores es muy importante para entender los efectos del maltrato, y es necesario tenerla en cuenta, ya que puede variar

los datos obtenidos en las distintas investigaciones realizadas al respecto.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, se podría concluir que los niños y niñas sometidos a malos tratos, abusos y negligencias durante la niñez muestran importantes secuelas neurobiológicas a niveles estructurales y funcionales. A nivel estructural, se observan alteraciones en el desarrollo del hipocampo (aunque sus efectos se perciben a largo plazo), amígdala, giro temporal superior, cerebelo, cuerpo calloso, CPF y volumen cerebral y ventricular. Estos cambios neuroanatómicos hacen que los afectados muestren importantes secuelas cognitivas, altos niveles de estrés psicosocial, dificultades conductuales y problemas sociales que se asocian con diversas psicopatologías. Las modificaciones anatómicas y sus respectivos correlatos funcionales pueden relacionarse con los observados en sujetos agresivos y violentos, mostrando la base neurobiológica del llamado «ciclo de la violencia».

La tipología del maltrato y el género del menor pueden modular las consecuencias neurobiológicas y psicológicas del maltrato. El abandono o negligencia parece provocar efectos más adversos y permanentes, ya que no permite el desarrollo completo ni adaptativo de las regiones neurobiológicas relacionadas con las habilidades cognitivas y emocionales. Por el contrario, los niños que crecen en entornos violentos y que sufren malos tratos o abusos constantes desarrollan una hipervigilancia que les hará responder de manera hostil ante cualquier tipo de situación. Es difícil obtener patrones claros de estos tipos de secuelas, ya que, normalmente, los niños que sufren malos tratos también padecen abandono, y viceversa. Además, es importante destacar que el género de la víctima parece estar relacionado con el tipo de maltrato que recibe, y prueba de ello es que las niñas suelen sufrir más abusos sexuales que los niños. En general, los niños parecen verse más afectados por las vivencias de maltrato mostrando déficits más pronunciados en el cuerpo calloso, menor volumen cerebral y mayor volumen ventricular. Tal vez este dimorfismo marque las bases de las diferencias observadas en cuanto a los trastornos psicopatológicos sufridos durante la adultez. Por otra parte, muchos de los déficits presentados por los niños maltratados correlacionan positivamente con la edad de inicio del trauma y negativamente con la duración del mismo. Otra variable destacable en la transmisión de la violencia intergeneracional es el momento el que se produce el maltrato. Así parece que en varones las experiencias tempranas tienen un efecto más marcado, pero en mujeres afectan más los acontecimientos posteriores a los trece años. Hay también que resaltar los efectos aditivos que tendría la combinación de distintos tipos de maltrato en la cognición de las personas, puesto que cuanto mayor es la diversidad de maltrato experimentado durante la infancia, peor es el rendimiento cognitivo.

Sobre a la base de todos los datos analizados y de las limitaciones observadas, se pueden proponer distintas líneas de investigación futuras. Sería interesante realizar estudios (utilizando técnicas de neuroimagen funcional) sobre el desarrollo y los posibles déficits de los menores maltratados, y que han vivido abandono, en áreas como el CPF y



los circuitos de ansiedad, de modo que permitieran entender y relacionar estas experiencias con los neuromecanismos que les llevan a la agresividad. También sería importante determinar si los datos obtenidos sobre el desarrollo cerebral de los niños maltratados y las diferencias con respecto a las niñas poseen incidencia y/o están relacionados con los mayores índices de trastornos de conducta antisocial prevalentes en los hombres y trastornos límite de personalidad en las mujeres. Otros posibles estudios enmarcarían investigaciones más exhaustivas de las diferencias a nivel de desarrollo cerebral producidas por los distintos tipos de maltrato, principalmente las diferencias entre el abandono y los abusos de tipo físico y sexual. Sobre la base de la disparidad de los datos obtenidos en algunas áreas cerebrales, como son el hipocampo y la amígdala, resultaría importante realizar nuevos estudios que aclararan estos puntos de controversia. Además, un número importante de los estudios incluidos en esta revisión es de naturaleza transversal y retrospectiva. Por ello, resultaría fundamental promover estudios longitudinales que permitieran incrementar la validez externa de los resultados presentados hasta el momento. Por último, y dado que la mayoría de los estudios recogen muestras muy reducidas, a pesar de las limitaciones existentes, resultaría muy útil realizar investigaciones con muestras de sujetos más amplias, de modo que se obtengan resultados más válidos y fiables.

---

## REFERENCIAS

- Afifi, T. O., Enns, M. W., Cox, B. J., De Graaf, R., En Have, M. y Sareen, J. (2007). Child abuse and health-related quality of life in adulthood. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(10), 797-804.
- Anderson, C. M., Teicher, M. H., Polcari, A. y Renshaw, P. F. (2002). Abnormal T2 relaxation time in the cerebellar vermis of adults sexually abused in childhood: Potential role of the vermis in stress-enhanced risk for drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 231-244.
- Beers, S. R. y De Bellis, M. D. (2002). Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159(3), 483-486.
- Bremner, J. D., Narayan, M., Staib, L. H., Southwick, S. M., McGlashan, T. y Charney, D. S. (1999). Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1787-1795.
- Bremner, J. D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., ... Charney, D. S. (2005). Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 35(6), 791-806.
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Nazeer, A., ... Charney, D. S. (2003). MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 160(5), 924-932.
- Carvalho, J. C. N., Donat, J. C., Brunnet, A. E., Silva, T. G., Silva, G. R. y Kristensen, C. H. (2015). Cognitive, Neurobiological and Psychopathological Alterations Associated with Child Maltreatment: A Review of Systematic Reviews. *Child Indicators Research*. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12187-015-9314-6>.
- Carrión, V. G., Weems, C. F., Eliez, S., Patwardhan, A., Brown, W., Ray, R. D. y Reus, A. L. (2001). Attenuation of frontal asymmetry in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50(12), 943-951.
- Chugani, H. T., Behen, M. E., Muzik, O., Juhasz, C., Nagy, F. y Chugani, D. C. (2001). Local brain functional activity following early deprivation: A study of postinstitutionalized romanian orphans. *NeuroImage*, 14(6), 1290-1301.

- Cicchetti, D. y Toth, S. L. (2005). Child maltreatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 409-438.
- Cisler, J. M., James, G. A., Tripathi, S., Mletzko, T., Heim, C., Hu, X. P., ... Kilts, C. D. (2012). Differential functional connectivity within an emotion regulation neural network among individuals resilient and susceptible to the depressogenic effects of early life stress. *Psychological Medicine*, 43(3), 507-518.
- Craig, I. W. (2007). The importance of stress and genetic variation in human aggression. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 29(3), 227-236.
- Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., ... Kugel, H. (2012). Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 71(4), 286-293.
- Davidson, R. J., Putnam, K. M. y Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation a possible prelude to violence. *Science (New York, N.Y.)*, 289(5479), 591-594.
- De Bellis, M. D. (2005). The psychobiology of neglect. *Child Maltreatment*, 10(2), 150-172.
- De Bellis, M. D., Hall, J., Boring, A. M., Frustaci, K. y Moritz, G. (2001). A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50(4), 305-309.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Clark, D. B., Casey, B. J., Giedd, J. N., Boring, A. M., ... Ryan, N. D. (1999). A.E. bennett research award. developmental traumatology. part II: Brain development. *Biological Psychiatry*, 45(10), 1271-1284.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Dahl, R. E., Axelson, D. A., ... Ryan, N. D. (2002). Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 51(7), 553-562.
- De Bellis, M. D. y Kuchibhatla, M. (2006). Cerebellar volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 60(7), 697-703.
- Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., ... Peterson, D. (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry*, 57(12), 1115-1122.
- Giménez-Pando, J., Pérez-Arjona, E., Dujovny, M. y Díaz, F. G. (2007). Neurological sequelae of child abuse. literature review. [Secuelas neurológicas del maltrato infantil. Revisión bibliográfica] *Neurocirugía (Asturias, Spain)*, 18(2), 95-100.
- Gould, F., Clarke, J., Heim, C., Harvey, P. D., Majer, M. y Nemeroff, C. B. (2012). The effects of child abuse and neglect on cognitive functioning in adulthood. *Journal of Psychiatric Research*, 46(4), 500-506.
- Grassi-Oliveira, R., Ashy, M. y Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: Effects of allostatic load? *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 30(1), 60-68.
- Heim, C. M., Mayberg, H. S., Mletzko, T., Nemeroff, C. B. y Pruessner, J. C. (2013). Decreased cortical representation of genital somatosensory field after childhood sexual abuse. *American Journal of Psychiatry*, 170(6), 616-623.
- Irigaray, T. Q., Barbosa-Pacheco, J., Grassi-Oliveira, R., Paz-Fonseca, R., De Carvalho-Leite, J. C. y Haag-Kristensen, C. (2013). Child Maltreatment and Later Cognitive Functioning: A Systematic Review. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 26(2), 376-387.
- Lee, V. y Hoaken, P. N. (2007). Cognition, emotion, and neurobiological development: Mediating the relation between maltreatment and aggression. *Child Maltreatment*, 12(3), 281-298.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., ... Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342-348.
- Miczek, K. A., De Almeida, R. M., Kravitz, E. A., Rissman, E. F., De Boer, S. F. y Raine, A. (2007). Neurobiology of escalated aggression and violence. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(44), 11803-11806.
- Moya-Albiol, L. (2004). The neuronal foundations of human violence. Bases neurales de la violencia humana. *Revista de Neurología*, 38(11), 1067-1075.
- Nelson, R. J. y Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(7), 536-546.
- Nemeroff, C. B. (2004). Neurobiological consequences of childhood trauma. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65 Suppl. 1, 18-28.
- Nolin, P. y Ethier, L. (2007). Using neuropsychological profiles to classify neglected children with or without physical abuse. *Child Abuse & Neglect*, 31(6), 631-643.
- Pascual-Castroviejo, I., Pascual Pascual, S. I., Ruza-Tarrio, F., Viano, J. y García-Segura, J. M. (2001). Battered baby syndrome. Report of a case with severe sequelae. «Síndrome del niño zarandeado». Presentación de un

- caso con graves secuelas». *Revista de Neurología*, 32(6), 532-535.
- Prasad, M. R., Kramer, L. A. y Ewing-Cobbs, L. (2005). Cognitive and neuroimaging findings in physically abused preschoolers. *Archives of Disease in Childhood*, 90(1), 82-85.
- Raine, A. y Buchsbaum, M. S. (1996). Violence, brain imaging, and neuro psychology. En D. M. Stoff y R. B. Cairns (eds.), *Aggression and violence: Genetic, neurobiological and biosocial perspectives* (pp. 195-217). Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Romero-Martínez, A., Figueiredo, B. y Moya-Albiol, L. (2014). Childhood history of abuse and child abuse potential: the role of parent's gender and timing of childhood abuse. *Child Abuse & Neglect*, 38(3), 510-516.
- Schiffer, F., Teicher, M. H. y Papanicolaou, A. C. (1995). Evoked potential evidence for right brain activity during the recall of traumatic memories. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7(2), 169-175.
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G. y McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, 27(4), 951-959.
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M. y Navalta, C. P. (2002). Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *The Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 397-426, vii-viii.
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P. y Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and child-hood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 33-44.
- Teicher, M. H., Dumont, N. L., Ito, Y., Vaituzis, C., Giedd, J. N. y Andersen, S. L. (2004). Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biological Psychiatry*, 56(2), 80-85.
- Teicher, M. H., Ito, Y., Glod, C. A., Andersen, S. L., Dumont, N. y Ackerman, E. (1997). Preliminary evidence for abnormal cortical development in physically and sexually abused children using EEG coherence and MRI. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821, 160-175.
- Tyrka, A. R., Wyche, M. C., Kelly, M. M., Price, L. H. y Carpenter, L. L. (2009). Childhood maltreatment and adult personality disorder symptoms: Influence of maltreatment type. *Psychiatry Research*, 165(3), 281-287.
- Van Dam, N. T., Rando, K., Potenza, M.N., Tuit, K. y Sinha, R. (2014). Childhood maltreatment, altered limbic neurobiology, and substance use relapse severity via trauma-specific reductions in limbic gray matter volume. *JAMA Psychiatry*, 71(8), 917-925.
- Watts-English, T., Fortson, B. L., Gibler, N., Hooper, S. R. y De Bellis, M. D. (2006). The psychobiology of maltreatment in childhood. *Journal of Social Issues*, 62(4), 717-736.
- Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U. e Irle, E. (2008). Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(4), 281-290.
- Woon, F. L. y Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Hippocampus*, 18(8), 729-736.

## 4

# **Transmisión intergeneracional de la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja: factores neurobiológicos**

ÁNGEL ROMERO MARTÍNEZ  
LUIS MOYA ALBIOL

### **1. INTRODUCCIÓN**

La evidencia científica ha puesto de manifiesto que el hecho de ser víctima de malos tratos o testigo de violencia doméstica durante la infancia incrementa el riesgo de que se produzca la transmisión intergeneracional de la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja (Rivera y Fincham, 2014). Diversas teorías sociales mantienen que dicha clase de violencia tendería a perpetuarse en determinadas familias por aprendizaje, aunque sólo en algunos casos los menores acaban convirtiéndose en adultos violentos (Jaffee y cols., 2005). Por tanto, deben ser contemplados otros factores neurobiológicos que en interacción con el maltrato en sí mismo (o ser testigo de la violencia) durante la infancia y/o la adolescencia incrementan el riesgo de convertirse en un adulto violento (Jaffee y cols., 2005). Además, dicha transmisión no sólo se produce como resultado del aprendizaje sino que parece estar arraigada a nivel genético (Barnes y cols., 2013). En definitiva, considerar la interacción entre las diversas variables implicadas ofrecería un modelo más amplio y con mayor poder predictivo del ciclo de la violencia.

A continuación expondremos los distintos factores neurobiológicos que predispondrían a los menores maltratados o testigos de violencia doméstica a la violencia en la edad adulta y, específicamente, a convertirse en perpetradores de violencia contra la mujer en las relaciones de pareja. En primer lugar, serán presentados los factores genéticos, concretamente los polimorfismos genéticos relacionados con los glucocorticoides y la serotonina. Además, se presentará otro factor prenatal de relevancia en la violencia, como es la elevada exposición prenatal a la testosterona. Posteriormente, se expondrán las principales conclusiones en cuanto a los cambios experimentados en el Sistema Nervioso Central, como los déficits neuropsicológicos. Tras ello se relatarán los traumatismos craneoencefálicos como posible causa de dichos déficits y, finalmente, los correlatos neuroanatómicos que podrían subyacer a los mismos. Junto a ello, se examinarán las alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo como mediadores en la

transmisión intergeneracional de la violencia. Finalmente, a modo de conclusión, se presentará un modelo que permitirá resumir los principales factores neurobiológicos que median la relación entre ser víctima y/o testigo de violencia durante la infancia y ser un perpetrador de violencia contra la mujer en las relaciones de pareja en su adultez.

## **2. FACTORES GENÉTICOS**

La violencia contra la mujer en las relaciones de pareja no sólo se transmite a través de procesos de aprendizaje (directo o vicario). De hecho, un estudio con gemelos homocigóticos puso de manifiesto que la herencia explicaría el 24 por 100 del riesgo de golpear a la pareja, el 54 por 100 de hierirla de forma grave y el 51 por 100 de forzarla sexualmente. Obviamente, no sólo la herencia condiciona la precipitación de la violencia, sino que el riesgo de que se perpetúe es mayor cuando los factores ambientales y/o la experiencia previa (como ser maltratado o testigo de la violencia) lo facilitan (Barnes y cols., 2013).

Los factores genéticos que mayor relevancia tienen en la transmisión intergeneracional de la violencia en niños maltratados son los implicados en la neurotransmisión serotoninérgica. En este sentido, se ha señalado que el polimorfismo (o la variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN) en genes que codifican para la expresión de la monoaminoxidasa A (MAO-A), de la triptófano-hidroxilasa 1 (TPH1) y del transportador de la serotonina (5-HTTLPR) podría actuar como mediador en la transmisión intergeneracional de la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja. Todos ellos están implicados en la regulación de la serotonina, que es un neurotransmisor clave en el control del comportamiento violento, ya que los déficits en sus niveles estarían relacionados con la manifestación de la violencia, la impulsividad y las conductas suicidas (Moya-Albiol, 2010; Stuart y cols., 2014).

La MAO-A es una enzima mitocondrial que metaboliza neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y la norepinefrina (Pinto y cols., 2010). Se ha observado que los polimorfismos en el MAOA uVNTR, específicamente aquellos con una menor actividad transcripcional (2-3 variaciones), serían un factor de riesgo para desarrollar conductas violentas respecto a aquellos que presentan una mayor actividad (3, 5-4 variaciones), que actuarían como factores de resiliencia (Caspi y cols., 2002; Cicchetti y cols., 2012). De hecho, estudios con menores maltratados pusieron de manifiesto que aquellos que lo fueron más severamente y que poseían la variante genética de menor actividad tenían mayor riesgo de desarrollar conductas antisociales y violentas en una etapa posterior de la vida en comparación con los que presentaban la variante de mayor actividad. El riesgo de ser violento durante la etapa adulta era mayor cuanto más extremo fuese el maltrato recibido, aparecía de forma más temprana y se producía durante un período de tiempo más prolongado (Caspi y cols., 2002; Cicchetti y cols., 2012).

El TPH1 está involucrado en la síntesis del neurotransmisor serotonina, regulando los

niveles disponibles de ésta. Por tanto, polimorfismos en dicho gen se relacionan con la baja neurotransmisión serotoninérgica, que incrementa el riesgo de ser violento. De hecho, aquellos individuos que poseen el alelo TPH1 U presentarían mayor predisposición a la violencia, reaccionando de forma agresiva incluso sin ser provocados, en comparación con los que poseían la versión alélica 1 (Manuck y cols., 1999). Además, el riesgo de ser violento y de manifestar conductas antisociales era mayor en aquellos niños que fueron maltratados (Cicchetti y cols., 2012).

Tal y como sucede en el caso de la MAO-A, la versión alélica corta y de menor actividad transcripcional, conocida como 5-HTTLPR, en el gen ligado al transportador de la serotonina SLC6A4 incrementaría el riesgo de ser violento en comparación con la versión larga. De este modo, la versión corta aparece más frecuentemente en los hombres violentos con respecto a los no violentos (Cicchetti y cols., 2012).

Por último, en relación con la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja, un reciente estudio ha puesto de manifiesto que los alelos cortos de la MAO-A y del 5-HTTLPR serían predictores válidos de la violencia tanto psicológica como física ejercida contra la pareja (Stuart y cols., 2014). Todo ello produciría un déficit en los niveles de serotonina, que en muchos casos facilitaría la violencia, específicamente la de tipo impulsivo (Pinto y cols., 2010). Sin embargo, el aumento de los niveles disponibles de dicho neurotransmisor mediante inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina disminuyó el grado de violencia contra la pareja en los hombres que la perpetran (George y cols., 2011).

### **3. EXPOSICIÓN PRENATAL A LA TESTOSTERONA Y AL CORTISOL**

Se ha planteado que una mayor exposición prenatal a la T o una mayor sensibilidad a ella durante la etapa prenatal podría relacionarse con una mayor propensión a la violencia física (Bailey y Hurd, 2005) y una menor empatía cognitiva en hombres durante su edad adulta (Von Horn y cols., 2010). Como indicador de dicha exposición prenatal a la T se ha empleado la ratio D2:D4, o el cociente entre la longitud de los dedos índice y anular. De modo que una mayor exposición prenatal a la T se reflejaría en una menor ratio D2:D4, o, dicho de otro modo, una mayor longitud del dedo anular respecto al índice (Hönekopp y cols., 2007; Romero-Martínez y cols., 2013d).

Recientes investigaciones han puesto de manifiesto que hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja presentan una menor ratio D2:D4, es decir, han tenido una mayor exposición prenatal a la T que los hombres no violentos (Romero-Martínez y cols., 2013d). Además, aquellos con menor ratio D2:D4 presentan mayor impulsividad, expresión de la violencia y consumo de alcohol, así como una menor empatía cognitiva o capacidad para entender los pensamientos y/o sentimientos de los demás y flexibilidad cognitiva. Si la elevada exposición prenatal a la T se combinara además con un mayor rechazo parental, los déficits en dichas habilidades sociocognitivas

serían mayores. Por tanto, la combinación de ambos factores podría incrementar la propensión a la violencia a través de un pobre sistema sociocognitivo que afectaría a la regulación de las emociones y/o el comportamiento (Romero-Martínez y cols., 2013b).

La exposición prenatal a la T también afectaría, en cierta medida, a la sensibilidad cognitiva de los individuos a las fluctuaciones de la T durante su etapa adulta, puesto que los más expuestos a dicho esteroide presentarían una mayor sensibilidad de sus receptores androgénicos a la T (Van Honk y cols., 2011). Un reciente estudio apoya esta hipótesis, puesto que aquellos maltratadores con una menor ratio D2:D4 presentaron una respuesta específica de la T al estrés. Además, los incrementos de la T se asociaron con un incremento transitorio del afecto negativo (aumento de la ira y la ansiedad y empeoramiento del estado de ánimo) y una peor toma de perspectiva o empatía cognitiva, es decir, de la capacidad para entender los pensamientos y/o sentimientos ajenos (Romero-Martínez y cols., 2013d). De este modo, podría facilitarse la precipitación de las conductas violentas, puesto que en los momentos de estrés su comportamiento estaría guiado por altos niveles de ira y ansiedad, así como por la incapacidad para adoptar el punto de vista del otro.

Estudios con animales y humanos han sugerido que altos niveles de ansiedad y cortisol (C) (provocados por la violencia doméstica) durante la gestación tienen efectos a largo plazo en el comportamiento de sus hijos y facilitan la aparición de comportamientos antisociales y/o violentos en los descendientes (O'Connor y cols., 2002). Las mujeres maltratadas (tanto física y psicológica como sexualmente) durante el proceso de gestación producen mayores niveles de C, lo que afecta al desarrollo del feto, especialmente, al funcionamiento de su eje hipotálamo-hipotalámico-adrenal (HHA) durante la etapa posnatal (Radtke y cols., 2011). Dicho eje estaría implicado en la regulación de la respuesta al estrés, el crecimiento, el sistema reproductor, el metabolismo y el comportamiento (Radtke y cols., 2011). La hiperactividad del eje HHA de la gestante afectaría a nivel genético al feto, puesto que éste sufriría un mayor proceso de metilación (o transferencia de grupos metilos a algunas de las bases citosinas del ADN situadas previa y contiguamente a la guanina) del exón 1F (o gen regulador del promotor de los receptores de glucocorticoides), que se encarga de regular la expresión de los receptores de glucocorticoides (Radtke y cols., 2011). De modo que cuanto mayor sea la metilación del exón 1F, menor será el número de receptores de glucocorticoides y peor la regulación del eje. Por tanto, los individuos expuestos a mayor estrés a nivel uterino presentarían una peor regulación emocional y/o comportamental (O'Connor y cols., 2002).

Las alteraciones del eje HHA se han relacionado con conductas antisociales en niños y adolescentes; específicamente cuanto mayores fueron las conductas antisociales y la propensión a la violencia, menores los niveles basales de C (Popma y cols., 2007). No obstante, la relación entre el cortisol y la violencia no es directa, sino que actuaría como inhibidor de otros factores precipitantes de la violencia como la testosterona (T). De hecho, el cortisol reduciría los niveles de T inhibiendo su secreción por parte del eje



hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG), así como bloqueando sus efectos en los tejidos diana, como el córtex prefrontal (Romero-Martínez y cols., 2013a). Por tanto, un eje HHA hipoactivo y niveles bajos de cortisol serían incapaces de inhibir los efectos de la T sobre la cognición, presentando los sujetos violentos niveles más altos de T (Montoya y cols., 2012). En línea con estos resultados, estudios recientes con hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja demostraron que éstos presentaban un eje HHA hipoactivo y mayores niveles de T en comparación con hombres no violentos (Romero-Martínez y cols., 2013a). Por todo ello, se estableció que los hombres violentos podrían caracterizarse por altos niveles de T y bajos de C (Popma y cols., 2007), siendo el cociente entre ambas hormonas un indicador válido de la propensión a la violencia (Montoya y cols., 2012), incluso en los hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja (Romero-Martínez y cols., 2013a).

#### **4. DÉFICITS NEUROPSICOLÓGICOS**

Las experiencias tempranas de abuso llevan asociada una cascada de acontecimientos neurobiológicos cuya cronicidad se relaciona con déficits en diversos procesos neuropsicológicos. Dichos déficits podrían actuar como precipitantes de la violencia debido al procesamiento sesgado y/o deficitario de la información, y variarían en función del tipo de abuso recibido. Un estudio retrospectivo con adultos maltratados durante su infancia puso de manifiesto que el maltrato físico se relaciona con déficits en la flexibilidad cognitiva, en la capacidad de planificación y en los procesos de atención sostenida. Éstos forman parte de un conjunto de procesos cognitivos conocidos como las funciones ejecutivas, cuyo papel es fundamental para la regulación del comportamiento y, en definitiva, para la adecuación social (Gould y cols., 2012). Además, el maltrato emocional se asoció con peores habilidades verbales (que afectarían tanto al proceso de aprendizaje como al de recuperación de la información verbal), peor capacidad de planificación, peor memoria a largo plazo y menor control inhibitorio de la atención, así como un procesamiento emocional deficitario, relacionado con la información de valencia positiva (Gould y cols., 2012; Lee y Hoaken, 2007). En concreto, fueron los déficits en las habilidades verbales aquellos que mejor predijeron la transmisión intergeneracional de la violencia de tipo físico (Lee y Hoaken, 2007). Parte de estos resultados fueron replicados en una muestra de hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja, puesto que el maltrato emocional o el rechazo parental se relacionaron con una menor flexibilidad cognitiva, que a su vez implicaría el mantenimiento de los esquemas machistas (Romero-Martínez y cols., 2013a, 2013b). Finalmente, los abusos sexuales están más relacionados con déficits en la flexibilidad cognitiva y en la memoria de trabajo (Gould y cols., 2012).

Respecto a las habilidades sociocognitivas, los menores maltratados tienden a mantener un estado de hipervigilancia hacia estímulos negativos, así como un sesgo de



atribución hostil, es decir, prestan más atención a estímulos con connotaciones negativas y/o agresivas y tienden a atribuir connotaciones negativas a aquellos estímulos que presenten cierta ambivalencia. Además, tenderían a presentar un menor desarrollo de su empatía cognitiva o en la capacidad para interpretar los estados mentales y emocionales propios y/o ajenos (Lee y Hoaken, 2007; Moya-Albiol, 2014). Resultados similares fueron obtenidos en hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja: aquellos con un alto nivel de rechazo parental mostraron una menor capacidad de descodificación emocional en los rostros, que explicaría parcialmente la menor toma de perspectiva o empatía cognitiva, es decir, por qué presentan peores habilidades para entender los pensamientos y/o emociones propios y ajenos (Romero-Martínez y cols., 2013b, 2013d).

Los déficits en las funciones ejecutivas encontrarían una posible explicación en los menoscabos presentes en procesos cognitivos básicos para procesar la información, como la atención y la memoria, sobre los que se sustentan las funciones ejecutivas (Tirapu-Ustárrroz y cols., 2012). Los resultados obtenidos en diversas investigaciones apoyan esta hipótesis, puesto que los niños maltratados presentarían déficits en la atención sostenida, la dividida, en la memoria de trabajo y en la de largo plazo. Por tanto, esto afectaría de tal forma a la persona que no sería capaz de valorar de manera adecuada las consecuencias de su comportamiento o las posibles alternativas, facilitándose en muchas ocasiones la expresión de la violencia (Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013). Principalmente, los déficits en los procesos de planificación subyacerían a la violencia de tipo impulsivo, ya que el sujeto no sería capaz de valorar en su justa medida las alternativas posibles, y si además cuenta con déficits en su capacidad de inhibición, el riesgo de la expresión de la violencia es aún mayor (Lee y Hoaken, 2007). Por otro lado, los déficits de los procesos cognitivos básicos también afectarían a los procesos emocionales, puesto que explicarían la menor capacidad para descodificar las expresiones emocionales y de esta forma entender lo que está pensando y/o sintiendo la otra persona. Si, además, unimos a este procesamiento emocional deficitario los sesgos de atribución hostil en el procesamiento de la información emocional y a menoscabos en las habilidades para verbalizar sus pensamientos, se incrementará el riesgo de reaccionar de forma violenta ante el menor margen de duda en las relaciones interpersonales.

## **5. TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS**

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) mantienen una relación positiva con el maltrato infantil (Buckingham y Daniolos, 2013). En muchos casos los TCE provocan déficits cognitivos de carácter crónico que afectan al funcionamiento normal del individuo (Salmond y cols., 2005), apareciendo con más facilidad la violencia tras el TCE y manteniéndose dichos comportamientos en el tiempo (Baguley y cols., 2006). En línea con estos resultados, y tal y como han puesto de manifiesto estudios retrospectivos,

aproximadamente el 53 por 100 de los maltratadores han padecido un TCE a lo largo de su vida (principalmente durante la infancia y/o la adolescencia), con una pérdida de conciencia que osciló de minutos a meses. Dicha probabilidad se halla significativamente por encima de la frecuencia en la población general, que es del 10-38,5 por 100 (Farrer y cols., 2013).

La comparación de maltratadores con personas sin historial de violencia (con y sin TCE) reveló que los maltratadores más agresivos fueron los que mostraron una mayor ratio de TCE y mayores déficits en el cociente intelectual (CI) verbal (Walling y cols., 2012). En línea con estos resultados, un estudio reveló que haber padecido un TCE, junto a un bajo CI verbal, son las variables que mejor predicen el riesgo de infligir violencia física contra la pareja, incluso más que otras variables sociodemográficas como la edad, el nivel educativo e incluso los ingresos económicos (Walling y cols., 2012). De hecho, los déficits neuropsicológicos en las habilidades verbales en los niños y/o adolescentes podría ser un indicador robusto del futuro historial delictivo de dichos niños, especialmente de los delitos con violencia (Manninen y cols., 2013; Lee y Hoaken, 2007).

Además, los maltratadores con TCE presentan un cociente intelectual (CI) inferior, así como déficits en atención, velocidad y coordinación motora, escaneo visual y flexibilidad cognitiva en comparación con los maltratadores sin TCE (Rosenbaum y cols., 1994; Teichner y cols., 2001). Sin embargo, un elevado número de maltratadores sin historial de TCE presentaron déficits en diversos dominios cognitivos (Bueso-Izquierdo y cols., 2012; Easton y cols., 2008; Romero-Martínez y cols., 2013d). Por tanto, a pesar de que los TCE sean buenos predictores de la violencia doméstica, no podemos asumir que éstos per se sean suficientes para explicar todos los déficits cognitivos presentes en los maltratadores (Cohen y cols., 1999).

## **6. CORRELATOS NEUROANATÓMICOS**

Se ha observado un funcionamiento inadecuado de distintas estructuras cerebrales como el hipocampo, la amígdala, el cerebelo, el cuerpo calloso y el córtex cerebral en hombres violentos que fueron maltratados durante su infancia (Mesa-Gresa y Moya-Albiol, 2011). Por tanto, los daños producidos durante los períodos críticos para el desarrollo del Sistema Nervioso Central, como la infancia, producirían alteraciones estructurales y/o funcionales de tipo crónico que subyacerían a los déficits neuropsicológicos previamente descritos.

En primer lugar, la pobre ejecución en memoria de los niños maltratados hallaría una posible explicación en las alteraciones en el hipocampo, estructura que se encontraría dañada debido en muchos de los casos a los TCE producidos en una edad temprana (Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013). Por otro lado, los déficits hallados en las funciones ejecutivas encontrarían un correlato neural en el mal funcionamiento de

distintas estructuras del córtex prefrontal, como las regiones dorsolateral y orbitofrontal (Tirapu-Ustárroz y cols., 2012); por tanto, posiblemente los hombres que maltratan a las mujeres en las relaciones de pareja podrían presentar déficits estructurales y/o funcionales en dichas estructuras cerebrales que ofrecerían una explicación plausible del funcionamiento deficitario. Específicamente, los déficits hallados en la región dorsolateral estarían más relacionados con las perseveraciones o con la escasa flexibilidad cognitiva, así como con la escasa capacidad de inhibición (tanto de la información como del comportamiento) y con los déficits en la atención sostenida (Lee y Hoaken, 2007). Respecto al córtex prefrontal orbitofrontal, los déficits en esta región se asociarían a dificultades para demorar la recompensa, así como a arrebatos de ira y dificultades en la toma de perspectiva. Además, estas regiones prefrontales formarían un circuito cerebral junto a la amígdala y el córtex cingulado anterior y otras regiones interconectadas que se encargarían de la regulación emocional, por lo que el mal funcionamiento en estructuras específicas o en la comunicación entre ellas incrementaría el riesgo de reaccionar de forma agresiva (Lee y Hoaken, 2007; Mesa-Gresa y Moya-Albiol, 2011; Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013).

Tal y como se ha descrito previamente, los niños maltratados que llegan a ser maltratadores durante su etapa adulta tienden a presentar un sesgo de atribución hostil, así como una mayor activación ante estímulos de amenaza. Un reciente estudio puso de manifiesto que estas personas presentarían una hiperresponsividad del hipocampo, el giro fusiforme, el giro cingulado posterior, el tálamo y el córtex occipital ante cualquier estímulo que suscite una amenaza de agresión. Además, también se observó una mayor activación bilateral del precúneo ante estímulos que simulaban agresión contra la pareja (Lee y cols., 2009). Por otro lado, los estímulos positivos produjeron una mayor activación de los córtex orbitofrontal, cingulado anterior y parietal inferior del hemisferio derecho, que podría entenderse como una mayor lateralización derecha del procesamiento de las emociones (Lee y cols., 2009). No obstante, el procesamiento cortical de las emociones de valencia positiva estaría lateralizado en el hemisferio izquierdo, y el de las negativas, en el derecho (Beraha y cols., 2012). Por tanto, este patrón de activación anormal en los maltratadores podría explicar el sesgo de atribución hostil en el procesamiento de la información emocional.

## **7. SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO**

El Sistema Nervioso Autónomo se encarga de transmitir impulsos nerviosos desde el SNC a los sistemas orgánicos periféricos (corazón, pulmones, musculatura lisa...) de tal forma que permite reaccionar al organismo en respuesta a estimulación externa y/o interna. Este sistema está controlado por el sistema nervioso simpático (SNS) y parasimpático (SNP), de forma que el equilibrio entre ambos garantiza la homeóstasis (Navarro, 2002). El desequilibrio entre ambos sistemas ha sido planteado como un

indicador de predisposición a la violencia en adultos y un mediador en la transmisión intergeneracional de la violencia, de modo que la predominancia de uno de ellos sobre el otro precipitaría o estaría relacionado con ese tipo de conductas (Gordis y cols., 2010). En este sentido, aquellos menores que fueron maltratados presentaron un actividad electrodérmica (AED) menor a nivel basal (o en ausencia de estimulación), de modo que el riesgo de ser violentos durante su etapa adulta es más elevado que en aquellos que presentaron una mayor AED basal. Por tanto, una AED basal elevada podría ser considerada un factor de resiliencia (Gordis y cols., 2010). No obstante, a pesar de que a nivel basal las personas violentas presentan una menor AED, en respuesta a un estresor tienden a manifestar un hiperreactividad anticipatoria, es decir, tienden a activarse antes de que incluso haya aparecido el estresor (Gordis y cols., 2010). En consonancia con estos resultados, los hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja, a pesar de que no difieran a nivel basal, sí que presentan una hiperreactividad anticipatoria al estrés. Además, una vez finalizado el estresor, tienden a presentar mayor actividad AED, por lo que cuando deben relajarse o recobrar el equilibrio muestran mayor actividad, lo que podría estar relacionado con el «habla interna» (Romero-Martínez y cols., 2013c).

A nivel cardiovascular se han empleado otros indicadores para demostrar si la predominancia del SNS o del SNP en las medidas cardiovasculares podría ser también un factor mediador en el ciclo de la violencia. De hecho, cuanto menor era la activación del SNP en niños maltratados, mayor era el riesgo de ser violento durante la etapa adulta (Gordis y cols., 2010). Por tanto, estos menores presentarían una predominancia del SNS. En relación con estos resultados, los hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja también presentaron una predominancia del SNS, puesto que su frecuencia cardíaca fue mayor respecto a la de los hombres no violentos una vez que había finalizado el estresor estandarizado de laboratorio. Además, a lo largo de toda la situación estresante el tiempo transcurrido entre los latidos cardíacos de los hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de parejas fue menor que el de los hombres no violentos, es decir, que los hombres violentos presentarán una mayor activación cardiovascular o una mayor predominancia del SNS (Romero-Martínez y cols., 2014b). Por tanto, los hombres violentos presentarían una mayor activación del SNS, por lo que tendrían problemas para recobrar la homeóstasis o el equilibrio del organismo.

Por último, cabe señalar que estos resultados corresponderían a un tipo de maltratador, el conocido como tipo II o impulsivo. Diversos autores han clasificado a los maltratadores en dos tipos en función de su reactividad cardiovascular en respuesta al estrés, siendo el tipo I el que reacciona ante el estrés de forma hiporreactiva (se correspondería a la psicopatía o violencia premeditada) y el tipo II, que es el que se ha analizado aquí, el que se correspondería con la violencia de tipo impulsivo (Romero-Martínez y cols., 2014b).

## 8. CONCLUSIONES

Para concluir, los estudios presentados hasta el momento indican que la transmisión intergeneracional de la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja vendría facilitada por diversas variables que actuarían como mediadoras y/o moderadoras en el ciclo de la violencia (figura 4.1). En primer lugar, cabe destacar que podrían existir ciertos mecanismos de predisposición genética que facilitarían que en ciertas familias se perpetuara la violencia; en concreto aquellos niños víctimas de maltrato que poseyeran polimorfismos específicos como la MAOA uVNTR, la TPH1 y/o el 5-HTTLPR, que codifican diversos aspectos de la serotonina. Ello provocaría que estas personas presentaran menores niveles de serotonina a nivel del SNC, que predispondría a la violencia impulsiva, incrementándose el riesgo de ser violento si además estos niños fueran víctimas o testigos del maltrato.

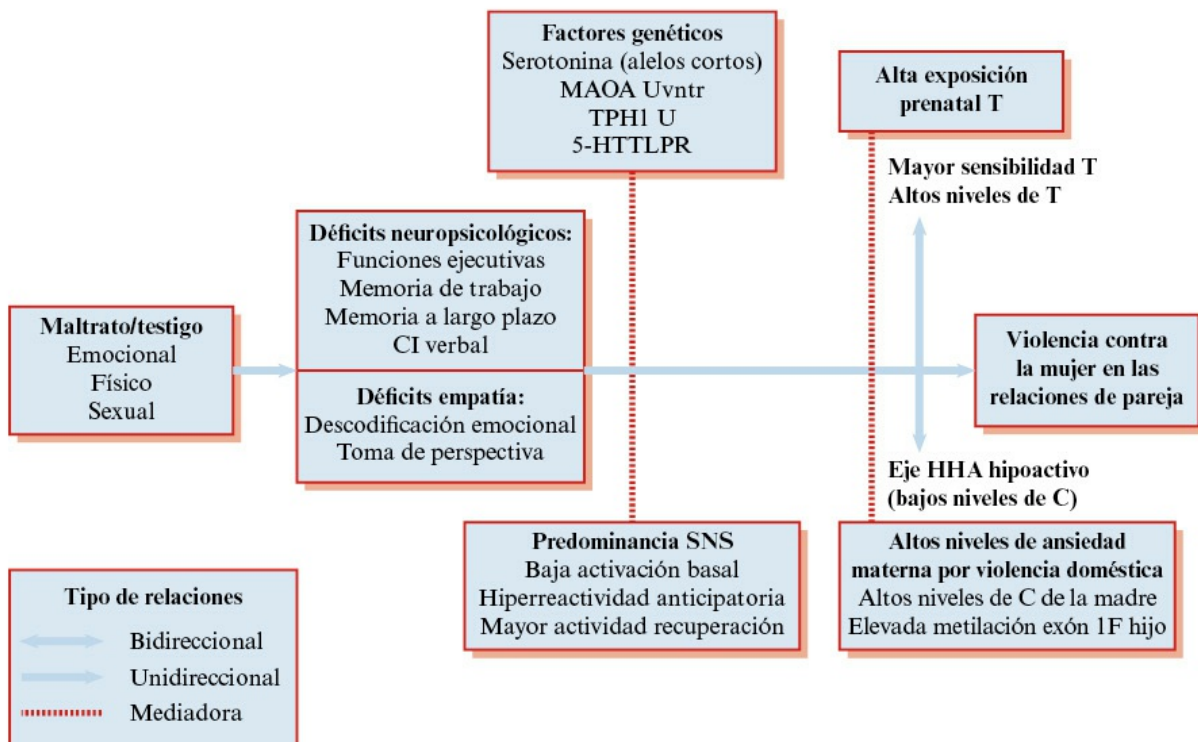


Figura 4.1.—Modelo neurobiológico de la transmisión intergeneracional de la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja.

Junto a estos factores genéticos deben ser considerados otros factores prenatales, como la alta exposición a la T o el exceso de ansiedad materna durante la gestación, que provocaría una mayor metilación del exón 1F, que codifica para los receptores de C. Ello supondría que durante su etapa adulta el niño fuera más sensible a los efectos de la T y

presentara un eje HHA hipoactivo. Entre ambas hormonas existe una relación inversa e inhibitoria, por lo que la T predispondría a la violencia mientras que el C la inhibiría. En caso de los hombres violentos, la baja actividad del eje HHA no podría frenar el aumento de los niveles de T, por lo que existiría una mayor predisposición a la violencia. La T actuaría como facilitadora incrementando el afecto negativo y disminuyendo temporalmente la capacidad de ponerse en el lugar del otro. Respecto al SNA, estos hombres también presentarían una predominancia simpática, que se traduciría en dificultades para regular sus respuestas orgánicas a la estimulación externa e interna. Esta predominancia simpática haría que a nivel basal estuvieran menos activos pero que presentarían una mayor reactividad anticipatoria al estrés y que cuando debieran volver a la calma permanecieran más activos. Esta predominancia simpática en niños maltratados no haría más que incrementar la perpetuación de la violencia en su etapa adulta.

La facilitación genética y hormonal de la violencia vendría contextualizada en un sistema cognitivo menoscabado. En este sentido, los niños víctimas de maltrato tendrían problemas a la hora de procesar la información debido a los déficits que presentarían procesos básicos como la memoria de trabajo y la atención. A su vez, el enlentecimiento de estos procesos cognitivos lastraría otros de alto nivel, como la flexibilidad cognitiva y la capacidad de planificación. Por tanto, estas personas no serían capaces de prever las consecuencias de su comportamiento y actuar en consecuencia. Además, los déficits en la memoria y la atención también afectarían a los procesos de empatía, ya que tendrían una menor capacidad para descodificar las expresiones emocionales que lastraría la capacidad para entender los pensamientos y/o sentimientos ajenos. Finalmente, también presentarían unas habilidades verbales mermadas, que dificultarían la expresión de sus procesos mentales, llegando a frustrarlos hasta el punto de expresar con violencia lo que son incapaces de manifestar por las vías socialmente aceptables.

Resultaría conveniente y adecuado destacar diversos aspectos relacionados con los factores neurobiológicos que hacen posible la transmisión intergeneracional de la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja. En primer lugar, dicho tipo de violencia no debe entenderse como un fenómeno unidireccional en el que el hombre ejerce la violencia contra la mujer, sino que en muchos de los casos se produce una «simetría de género», es decir, que la violencia se produce de forma recíproca (Whitaker y cols., 2007). Por otro lado, también es muy importante señalar el momento en el que se produce el maltrato, puesto que un reciente estudio puso de manifiesto que la transmisión intergeneracional de la violencia de tipo físico en los hombres tiene mayor probabilidad de perpetuarse si se produce antes de los trece años (Romero-Martínez y cols., 2014a).

Finalmente, la interacción de todas estas variables permitiría profundizar en un tema tan complejo como la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja porque el conocimiento de dichos factores neurobiológicos permitiría implementar los programas de intervención actuales perfeccionando su efectividad.



---

## REFERENCIAS

- Bailey, A. A. y Hurd, P. L. (2005). Finger length ratio (2D:4D) correlates with physical aggression in men but not in women. *Biological Psychology*, 68(3), 215-222.
- Baguley, I. J., Cooper, J. y Felmingham, K. (2006). Aggressive behavior following traumatic brain injury: how common is common? *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 21(1), 45-56.
- Barnes, J. C., TenEyck, M., Boutwell, B. B. y Beaver, K. M. (2013). Indicators of domestic/intimate partner violence are structured by genetic and nonshared environmental influences. *Journal of Psychiatric Research*, 47(3), 371-376.
- Beraha, E., Eggers, J., Hindi-Attar, C., Gutwinski, S., Schlagenhaut, F., Stoy, M., Sterzer, P., Kienast, T., Heinz, A. y Bermpohl, F. (2012). Hemispheric asymmetry for affective stimulus processing in healthy subjects-a fMRI study. *PLoS One*, 7, e46931.
- Buckingham, E. T. y Daniolos, P. (2013). Longitudinal outcomes for victims of child abuse. *Current Psychiatry Reports*, 15(2), 342.
- Bueso-Izquierdo, N., Burneo-Garcés, C., Hidalgo-Ruzzante, N., Moreno-Ramos, L., Ruz-Fernández, A., Berzosa-Sáez, C. y Pérez-García, M. (2012). *El papel de la neurociencia en la violencia de género*. 3.º Congreso para el Estudio de la Violencia contra las Mujeres. Noviembre de 2012. URL: <http://www.congresoestudioviolencia.com/2012/articulo23.php>. [11.08.2014].
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297(5582), 851-854.
- Cicchetti, D., Rogosch, F. A. y Thibodeau, E. L. (2012). The effects of child maltreatment on early signs of antisocial behavior: genetic moderation by tryptophan hydroxylase, serotonin transporter, and monoamine oxidase A genes. *Development and Psychopathology*, 24(3), 907-928.
- Cohen, R. A., Rosenbaum, A., Kane, R. L., Warnken, W. J. y Benjamin, S. (1999). Neuropsychological correlates of domestic violence. *Violence and Victims*, 14, 397-411.
- Easton, C. J., Sacco, K. A., Neavins, T. M., Wupperman, P. y George, T. P. (2008). Neurocognitive performance among alcohol dependent men with and without physical violence toward their partners: a preliminary report. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 34, 29-37.
- Farrer, T. J., Frost, R. B. y Hedges, D. W. (2013). Prevalence of traumatic brain injury in juvenile offenders: a meta-analysis. *Child Neuropsychology*, 19, 225-234.
- George, D. T., Phillips, M. J., Lifshitz, M., Lionetti, T. A., Spero, D. E., Ghassemzadeh, N., ... Rawlings, R. R. (2011). Fluoxetine treatment of alcoholic perpetrators of domestic violence: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled intervention study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(1), 60-65.
- Gordis, E. B., Feres, N., Olezeski, C. L., Rabkin, A. N. y Trickett, P. K. (2010). Skin conductance reactivity and respiratory sinus arrhythmia among maltreated and comparison youth: relations with aggressive behavior. *Journal of Pediatric Psychology*, 35(5), 547-558.
- Gould, F., Clarke, J., Heim, C., Harvey, P. D., Majer, M. y Nemeroff, C. B. (2012). The effects of child abuse and neglect on cognitive functioning in adulthood. *Journal of Psychiatric Research*, 46(4), 500-506.
- Hönekopp, J., Bartholdt, L., Beier, L. y Liebert, A. (2007). Second to fourth digit length ratio (2D:4D) an adult sex hormone levels: New data and a meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 313-321.
- Jaffee, S. R., Caspi, A., Moffitt, T. E., Dodge, K. A., Rutter, M., Taylor, A. y Tully, L. A. (2005). Nature X nurture: genetic vulnerabilities interact with physical maltreatment to promote conduct problems. *Developmental Psychopathology*, 17(1), 67-84.
- Lee, T. M., Chan, S. C. y Raine, A. (2009). Hyperresponsivity to threat stimuli in domestic violence offenders: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 36-45.
- Lee, V. y Hoaken, P. N. (2007). Cognition, emotion, and neurobiological development: mediating the relation between maltreatment and aggression. *Child Maltreatment*, 12, 281-298.
- Manninen, M., Lindgren, M., Huttunen, M., Ebeling, H., Moilanen, I., Kalska, H., ... Therman, S. (2013). Low verbal ability predicts later violence in adolescent boys with serious conduct problems. *Nordic Journal of Psychiatry*, 67(5), 289-297.
- Manuck, S. B., Flory, J. D., Ferrell, R. E., Dent, K. M., Mann, J. J. y Muldoon, M. F. (1999). Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biological Psychiatry*, 45, 603-614.
- Mesa-Gresa, P. y Moya-Albiol, L. (2011). Neurobiología del maltrato infantil: El ciclo de la violencia (Neurobiology of child abuse: The «cycle of violence»). *Revista Neurología*, 52(8), 489-503.

- Montoya, E. R., Terburg, D., Bos, P. A. y Van Honk, J. (2012). Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motivation & Emotion*, 36(1), 65-73.
- Moya-Albiol, L. (2010). *Psicobiología de la violencia*. Madrid: Pirámide.
- Moya-Albiol, L. (2014). *La empatía, entenderla para entender a los demás*. Barcelona: Plataforma Actual.
- Navarro, X. (2002). Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Revista Neurología*, 35(6), 553-562.
- O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M. y Glover, V. (2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *British Journal of Psychiatry*, 180, 502-508.
- Pinto, L. A., Sullivan, E. L., Ronsebaum, A., Wyngarden, N., Umhau, J. C., Miller, M. W. y Taft, C. T. (2010). Biological correlates of intimate partner violence perpetration. *Aggression and Violent Behavior*, 15, 387-398.
- Popma, A., Vermeiren, R., Geluk, C. A., Rinne, T., Van den Brink, W., Knol, D. L., ... Doreleijers, T. A. (2007). Cortisol moderates the relationship between testosterone and aggression in delinquent male adolescents. *Biological Psychiatry*, 61(3), 405-411.
- Radtke, K. M., Ruf, M., Gunter, H. M., Dohrmann, K., Schauer, M., Meyer, A. y Elbert, T. (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry*, 19, 1-e21.
- Rivera, P. M. y Fincham, F. (2014). Forgiveness as a Mediator of the Intergenerational Transmission of Violence. *Journal of Interpersonal Violence*, pii: 0886260514539765.
- Romero-Martínez, A., Figueiredo, B. y Moya-Albiol, L. (2014a). Childhood history of abuse and child abuse potential: the role of parent's gender and timing of childhood abuse. *Child Abuse & Neglect*, 38(3), 510-516.
- Romero-Martínez, A., González-Bono, E., Lila, M. y Moya-Albiol, L. (2013a). Testosterone/cortisol ratio in response to acute stress: A possible marker of risk for marital violence. *Social Neuroscience*, 8(3), 240-247.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Catalá-Miñana, A., Williams, R. K. y Moya-Albiol, L. (2013b). The contribution of childhood parental rejection and early androgenexposure to impairments in socio-cognitive skills in intimate partner violence perpetrators with high alcohol consumption. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(8), 3753-3770.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Williams, R. K., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2013c). Skin conductance rises in preparation and recovery to psychosocial stress and its relationship with impulsivity and testosterone in intimate partner violence perpetrators. *International Journal of Psychophysiology*, 90(3), 329-333.
- Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (2013). Neuropsychology of perpetrators of domestic violence: the role of traumatic brain injury and alcohol abuse and/or dependence. *Revista de Neurología*, 57(11), 515-522.
- Romero-Martínez, A., Nunes-Costa, R., Lila, M., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2014b). Cardiovascular reactivity to a marital conflict version of the Trier social stress test in intimate partner violence perpetrators. *Stress*, 17(4), 321-327.
- Romero-Martínez, A., Sariñana-González, P., González-Bono, E., Lila, M. y Moya-Albiol, L. (2013d). High testosterone levels and sensitivity to acute stress in perpetrators of domestic violence with low cognitive flexibility and impairments in their emotional decoding process. *Aggressive Behavior*, 39(5), 355-369.
- Rosenbaum, A., Hoge, S. K., Adelman, S. A., Warnken, W. J., Fletcher, K. E. y Kane, R. L. (1994). Head injury in partner-abusive men. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62, 1187-1193.
- Salmond, C. H., Chatfield, D. A., Menon, D. K., Pickard, J. D. y Sahakian, B. J. (2005). Cognitive sequelae of head injury: involvement of basal forebrain and associated structures. *Brain*, 128(Pt 1), 189-200.
- Stuart, G. L., McGeary, J. E., Shorey, R. C., Knopik, V. S., Beaucage, K. y Temple, J. R. (2014). Genetic associations with intimate partner violence in a sample of hazardous drinking men in batterer intervention programs. *Violence Against Women*, 20(4), 385-400.
- Teichner, G., Golden, C. J., Van Hasselt, V. B. y Peterson, A. (2001). Assessment of cognitive functioning in men who batter. *International Journal of Neuroscience*, 111, 241-253.
- Tirapu-Ustárrroz, J., García-Molina, A., Ríos-Lago, M. y Ardila-Ardila, A. (2012). *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*. Barcelona: Viguera.
- Van Honk, J., Schutter, D. J., Bos, P. A., Kruijt, A. W., Lentjes, E. G. y Baron-Cohen, S. (2011). Testosterone administration impairs cognitive empathy in women depending on second-to-fourth digit ratio. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(8), 3448-3452.
- Von Horn, A., Bäckman, L., Davidsson, T. y Hansen, S. (2010). Empathizing, systemizing and finger length ratio in a Swedish sample. *Scandinavian Journal of Psychology*, 51(1), 31-37.
- Walling, S. M., Meehan, J. C., Marshall, A. D., Holtzworth-Munroe, A. y Taft, C. T. (2012). The relationship of intimate partner aggression to head injury, executive functioning, and intelligence. *Journal of Marital & Family Therapy*, 38, 471-485.
- Whitaker, D. J., Haileyesus, T., Swahn, M. y Saltzman, L. S. (2007). Differences in frequency of violence and



reported injury between relationships with reciprocal and nonreciprocal intimate partner violence. *American Journal of Public Health*, 97(5), 941-947.

## 5

# Cerebro y empatía: ¿la otra cara de la moneda?\*

LUIS MOYA ALBIOL  
NEUS HERRERO SEBASTIÁN  
MARÍA CONSUELO BERNAL SANTACREU

### 1. INTRODUCCIÓN: ORÍGENES DE LA EMPATÍA

El concepto de empatía ha tenido una historia difícil, marcada por el desacuerdo y la discrepancia. Ha sido estudiada durante muchos años por diversas disciplinas como la Filosofía, la Teología, la Psicología y la Etología, y recientemente se han añadido las contribuciones de las neurociencias. Sin embargo, ha habido y sigue habiendo una falta de consenso respecto a la naturaleza del concepto. A pesar de este desacuerdo, los datos empíricos son muy consistentes a través de un amplio rango de especies. Individuos de muchas especies se afligen ante el dolor de un coespecífico y actúan para acabar con el objeto que provoca dicho dolor, incluso aunque suponga un peligro para ellos mismos (Preston y de Waal, 2002).

Cuando Theodore Lipps introdujo el concepto de empatía (*Einfühlung*), destacó el papel crítico de la *imitación interior* de las acciones de los otros. Comparado con los individuos no empáticos, los individuos empáticos muestran una mayor imitación no consciente de las posturas, manierismos y expresiones faciales de otros (Chartrand y Bargh, 1999; Carr y cols., 2003). Esta representación de la acción de los otros modula y forma los contenidos emocionales de la empatía. Preston y De Waal (Preston y De Waal, 2002), influidos por los modelos de percepción-acción (PAM) de la conducta motora y de la imitación, propusieron un modelo que incorpora explicaciones teóricas y descubrimientos empíricos sobre la empatía. Según dicho modelo, la observación o imaginación de otra persona en un estado emocional particular activa de manera automática una representación de ese estado en el observador, con las respuestas fisiológicas asociadas. Al ser automático, se trataría de un proceso que no requiere conciencia ni esfuerzo de procesamiento, pero no puede ser inhibido o controlado. Este PAM incluye dos categorías de nivel básico, la conducta motora y la conducta emocional, que, a su vez, incluyen categorías subordinadas del fenómeno. Por tanto, de acuerdo con el modelo, varios fenómenos, como el «contagio» emocional, la empatía cognitiva, la

culpa y la conducta de ayudar, dependerían del mecanismo de percepción y acción.

En este contexto, el objetivo de este capítulo es analizar las bases neuronales de la empatía, ya que en las últimas décadas se ha resaltado su relevancia en la disposición prosocial de las personas y su función inhibidora de la agresividad. Para ello, analizaremos la empatía como componente de la cognición social, mencionaremos los principales correlatos cerebrales de la empatía y haremos un breve repaso de las investigaciones llevadas a cabo en este ámbito, resaltando fundamentalmente los trabajos sobre presentación de estímulos y haciendo también mención a los estudios que analizan la relación entre empatía y perdón.

## **2. LA EMPATÍA COMO COMPONENTE DE LA COGNICIÓN SOCIAL**

En las últimas décadas se ha resaltado la relevancia de la empatía en la disposición prosocial de las personas y su función inhibidora de la agresividad. Eisenberg (Eisenberg, 2000) planteó la importancia de la empatía en el desarrollo moral de las personas, entendida ésta como una respuesta emocional que proviene de la comprensión del estado o situación de los demás, y «es similar» a lo que la otra persona está sintiendo. La respuesta empática incluye la capacidad para comprender al otro y ponerse en su lugar a partir de lo que se observa, de la información verbal o de la información accesible desde la memoria (toma de perspectiva), y la reacción afectiva de compartir su estado emocional, que puede producir tristeza, malestar o ansiedad. Así, la empatía debe favorecer la percepción tanto de las emociones (alegría, tristeza, sorpresa...) como de las sensaciones (tacto, dolor...) de otras personas. Por todo ello, la empatía debe tener un papel central en la disposición prosocial de las personas y en su supervivencia (Mestre y cols., 2004), ya que ésta depende de la habilidad para funcionar de manera óptima dentro del contexto social, para lo cual es fundamental comprender lo que sienten los demás (Singer y cols., 2004). Se trata, por tanto, de una forma de cognición social.

La **cognición social** es un concepto que hace referencia al conjunto de operaciones mentales que subyacen en las interacciones sociales, e incluyen los procesos implicados en la percepción, interpretación y generación de respuestas ante las intenciones, disposiciones y conductas de otros (Kunda, 1999). Se trataría del proceso de entender la interdependencia entre cognición y conducta social, y haría referencia a «personas pensando sobre otras personas». Los procesos cognitivos y sociales harían referencia a cómo extraemos inferencias sobre las creencias e intenciones de otras personas y cómo sopesamos los factores sociales y situacionales para llevarlas a cabo. La cognición social incluye las áreas de procesamiento de emociones, la percepción social, el conocimiento de las reglas sociales, el estilo atribucional y la teoría de la mente (ToM) (Pinkham y Penn, 2006). También podemos incluir el concepto de empatía; sin embargo, tal y como pondremos de manifiesto posteriormente, los límites entre los distintos tipos de cognición social no están totalmente delimitados.

Se ha sugerido que las habilidades cognitivas y sociales capacitan a los sujetos para interactuar de forma efectiva con su ambiente social, y que un fallo en ciertos aspectos de la cognición social llevaría al sujeto a percibir menos lo social, a reacciones inesperadas hacia el otro y, con el tiempo, a la retirada social (Penn y cols., 1997). La cognición social, por tanto, parece ser crítica para el funcionamiento en comunidad. Es por ello que, cada vez más, está aumentando el interés por identificar los sustratos neuronales que subyacen a la cognición social (o a la falta de ella) y a sus componentes, como la empatía.

El **procesamiento emocional** hace referencia a la forma en que percibimos y usamos las emociones, y está basado en diferentes habilidades necesarias que ocurren en el proceso de ser identificado. Ha sido estudiado dentro del campo de trabajo de la inteligencia emocional (Fiori, 2009), entendida como un grupo de habilidades de la persona que combina emociones y cognición. Desde este modelo se incluyen cuatro componentes de procesamiento emocional: identificación, facilitación, entendimiento y manejo de emociones (Mayer y cols., 2001).

La **percepción social** es parecida a la percepción de emociones, pero difiere en el tipo de juicio requerido. Los estudios de percepción social, característicamente, evalúan la habilidad para juzgar los roles, las reglas sociales y el contexto social. Las tareas de percepción social requieren que los sujetos utilicen señales sociales para inferir los acontecimientos situacionales que han generado dichas señales. Es decir, los sujetos, para una situación dada, tendrían que identificar rasgos o características interpersonales, tales como intimidad, estatus social, estado emocional y veracidad. Por tanto, la percepción social también puede referirse a la percepción que una persona tenga sobre las relaciones entre los demás, y no sólo a la percepción de señales generadas por una única persona (Fiske, 1992).

El **conocimiento social**, también llamado esquema social, hace referencia a la conciencia de los roles, reglas y metas que caracterizan a las situaciones sociales, y guían las interacciones sociales (Corrigan y cols., 1992). El conocimiento social se relaciona mucho con la percepción social debido a que la identificación de señales sociales, frecuentemente, requiere tener conocimiento de lo que es típico en una determinada situación social.

Las **atribuciones** hacen referencia a cómo uno explica las causas, tanto de los resultados positivos como de los negativos, y de cómo el significado de los acontecimientos se basa en la atribución que hace uno sobre sus posibles causas. Pueden ser internas (causas que se deben a uno mismo) o externas, tanto personales (causas que son atribuidas a otras personas) como situacionales (causas que son atribuidas a factores situacionales) (Kinderman y Bentall, 1997).

La ToM, también llamada **inteligencia social**, implica la habilidad para inferir las intenciones y creencias de los demás, y fue definida por Premack y Woodruff como la habilidad para conceptualizar los estados mentales de otras personas

(metarrepresentaciones), para, así, poder explicar y predecir gran parte de su comportamiento (Call y Tomasello, 2008). De hecho, la ToM ha servido y es en la actualidad uno de los principales modelos explicativos de los déficits que aparecen en diversos trastornos como el autismo y la esquizofrenia (Duno y cols., 2008; Bora y cols., 2009; Casanova, 2009). Sin embargo, no es un objetivo de este capítulo entrar en el análisis y exposición de la vertiente patológica de la empatía, ya que abarca trabajos muy diversos sobre un gran número de patologías, como las anteriormente citadas u otras como el síndrome apático o las dificultades de relación en pacientes con daños frontales. La extensa literatura sobre esta temática haría necesario realizar otro trabajo de revisión para abarcar toda la vertiente patológica.

Por otra parte, la **empatía** hace referencia a la tendencia a experimentar de forma vicaria los estados emocionales de otros, y es crucial en muchas formas de interacción social adaptativa. Se trata de una compleja forma de inferencia psicológica en la que la observación, la memoria, el conocimiento y el razonamiento se combinan para poder comprender los pensamientos y sentimientos de los demás. Tiene dos componentes, uno cognitivo y otro emocional. El componente cognitivo está muy relacionado con la ToM, o la capacidad para abstraer los procesos mentales de otras personas. Al tratar de comprender y de ponerse en el lugar del otro, la persona se acerca al estado emocional del otro y reacciona. Dicha reacción sería el componente emocional de la empatía (Spinella, 2005). Además, en un artículo reciente, se han diferenciado, a su vez, dos tipos de «empatía emocional»: uno más relacionado con la expresión emocional de ira y rabia, y otro más asociado a las expresiones de miedo y tristeza (Blair, 2007). Probablemente, la escala mejor desarrollada psicométricamente para medir la empatía, que ha sido utilizada por la mayoría de los estudios comentados en esta revisión, es la IRI (Interpersonal Reactivity Index) (Davis, 1980; Davis, 1983). El IRI evalúa la empatía desde una perspectiva multidimensional e incluye factores tanto cognitivos (toma de perspectiva y fantasía) como emocionales (preocupación empática y malestar personal).

Tal y como se ha puesto de manifiesto, la cognición social se caracteriza por una gran complejidad de conceptos, y por la falta de una delimitación clara y precisa entre los diferentes componentes que la conforman, así como de sus interrelaciones. Todo ello puede originar cierta confusión conceptual, ya que los límites entre los distintos tipos de cognición social no están totalmente definidos.

### **3. CORRELATOS CEREBRALES DE LA EMPATÍA**

Los actuales modelos neurocientíficos de empatía postulan que un estado motor, perceptivo o emocional determinado de un individuo activa las correspondientes representaciones y procesos neuronales en otro individuo que observa ese estado (Preston y De Waal, 2002). Los trabajos en este ámbito han sido llevados a cabo tanto en primates no humanos como en humanos. El descubrimiento de las neuronas espejo en

los córtex premotor y parietal de primates no humanos que se activaban durante la ejecución de una acción determinada y durante la observación de la misma acción realizada por otro agente (primates no humanos o humanos) sugiere que su sistema nervioso es capaz de representar las acciones observadas en los otros en su propio sistema motor (Gallese y cols., 1996). Más recientemente, otro estudio (Fogassi y cols., 2005) ha mostrado que estas neuronas espejo del lóbulo parietal inferior no sólo codificaban los actos motores observados, sino que, además, permitían al observador entender las intenciones del otro. En este sentido, muchas de estas neuronas respondían de forma diferente cuando una misma conducta (por ejemplo, coger algo), que podría formar parte de diferentes acciones, formaba parte de una acción específica (por ejemplo, comer). De hecho, incluso se activaban antes de que empezaran las conductas posteriores que especificaban la acción. En otra investigación se había mostrado que una parte de las neuronas espejo del córtex premotor se activaba durante la presentación de una acción, pero también cuando se escondía la parte final de la acción, y, por tanto, sólo podía ser inferida (Umiltà y cols., 2001). Ello implica que la representación motora de una acción realizada por otros puede generarse internamente en el córtex premotor del observador, incluso cuando la descripción visual de la acción no está completa. Estos hallazgos recientes en primates no humanos muestran que las neuronas espejo no sólo están relacionadas con la representación de la acción, sino que también facilitan la comprensión de los otros y sus intenciones, lo que estaría muy relacionado con el componente cognitivo de la empatía y con la ToM.

En humanos, la evidencia de representaciones neuronales compartidas entre uno mismo y los otros fue, en primer lugar, descrita en el campo de la acción (Rizzolatti y cols., 2001) y la emoción (Carr y cols., 2003; Wicker y cols., 2003). Más recientemente, la investigación ha mostrado el papel de las representaciones compartidas en los dominios del procesamiento del dolor (Botvinick y cols., 2005; Jackson y cols., 2005; Avenanti y cols., 2006; Morrison y cols., 2007) y del tacto (Keysers y cols., 2004; Avenanti y cols., 2006). Las neuronas espejo de las áreas promotoras, que se creía estaban únicamente implicadas en el reconocimiento de una acción determinada, están también involucradas en la comprensión de la conducta de los otros (Iacoboni y cols., 1999; Tettamanti y cols., 2005). En este sentido, entender una intencionalidad es inferir un nuevo propósito que está por llegar, proceso que el sistema motor realiza de forma automática (Iacoboni y cols., 2005). Además, el sistema de neuronas espejo no se limita a una zona específica del córtex premotor, sino que incluye otros circuitos motores (Buccino y cols., 2001). Los individuos con mayor empatía han mostrado tener una mayor activación del sistema motor de las neuronas espejo que los de puntuaciones bajas (Gazzola y cols., 2006). Tal y como ha sido recientemente sugerido (Iacoboni, 2009), las neuronas espejo explicarían cómo podemos acceder y entender las mentes de otros, y hacen posible que se dé la intersubjetividad, facilitando de este modo la conducta social.

Por otra parte, la Psicología Social ha puesto de manifiesto que la imitación y la

mímica facilitan la empatía y la conducta prosocial (Van Baaren y cols., 2004), mientras que las investigaciones neurocientíficas han demostrado la existencia de mecanismos fisiológicos implicados en estos procesos, tanto a nivel de neuronas específicas como a nivel de sistemas neuronales que sustentan los constructos cognitivos y sociales. Por todo ello, la «imitación neuronal» resuelve el problema de cómo podemos acceder y entender la mente de los otros, y hace posible la intersubjetividad, facilitando de este modo la conducta social (Iacoboni, 2009). Al comparar entre géneros, las mujeres han mostrado una mayor supresión del ritmo *mu* (indicador válido de la actividad del sistema de neuronas espejo en humanos) que los hombres cuando observaban acciones manuales llevadas a cabo por otros a través de videoclips. Esta supresión correlacionaba positivamente con la subescala de distrés personal del IRI (Cheng y cols., 2008).

No hay evidencia científica suficiente para saber si ambos componentes de la empatía (el cognitivo y el emocional) son partes que interactúan en un sistema único o si son independientes entre sí, aunque recientemente se ha mostrado que los circuitos neuronales que los regulan son diferentes (Shamay-Tsoory y cols., 2008). En este sentido, el área correspondiente con la parte opercular del giro frontal inferior (área 44 de Broadmann) mostró ser esencial para la empatía emocional, mientras que las áreas que comprenden las partes anteriores del giro frontal superior y medio, y del giro orbital, el recto, y la zona más anterior del giro superior frontal (áreas 10 y 11 de Broadmann, respectivamente) lo fueron para la cognitiva. En otro estudio se ha obtenido que los sustratos neuronales de la empatía cognitiva se solapan con aquellos que regulan los estados emocionales relacionados con el estado o la situación de otra persona (Preston y cols., 2007).

El desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha hecho posible que se avance, de forma considerable, en el conocimiento de los circuitos neuronales implicados en la empatía. A continuación, se exponen los principales resultados obtenidos por los estudios, que han utilizado diversas estrategias en el laboratorio y medidas funcionales del cerebro.

## **4. ESTUDIOS SOBRE PRESENTACIÓN DE ESTÍMULOS**

Con el fin de organizar la información proveniente de los trabajos que han analizado las bases neuronales de la empatía a través de la estrategia de la presentación estimular, se ha realizado una división de los mismos en función del tipo de estímulo empleado, diferenciando entre estímulos emocionales en general, expresión de asco, estímulos somatosensoriales y dolor.

### **4.1. Estímulos emocionales**

Una de las estrategias frecuentemente utilizada para inducir conductas empáticas y analizar las estructuras neuronales relacionadas con las mismas es la presentación de

imágenes con contenido emocional o de situaciones en las que hay que adoptar la perspectiva de la otra persona. En la mayoría de investigaciones se ha observado un aumento de la actividad en los córtex occipital y límbico, aunque los resultados de los diversos trabajos no siempre confluyen y abarcan la activación de multitud de sustratos neuronales.

Geday y cols. (2003) analizaron las reacciones empáticas inducidas por la presentación de fotografías de imágenes emocionalmente neutras, positivas o negativas, tanto de baja (expresiones faciales) como de alta (situaciones emocionales) complejidad social. Se observó un incremento significativo del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en el giro fusiforme posterior derecho durante la presentación de las fotografías emotivas. La actividad cerebral en la circunvolución occipital inferior izquierda fue mayor para las situaciones emocionales más complejas que para las expresiones faciales. A diferencia de otros estudios (Paradiso y cols., 1999; Iidaka y cols., 2001; Geday y cols., 2003), no hallaron cambios en la amígdala o en otras partes del sistema límbico. En la misma línea, al contrario que en investigaciones previas (Reiman y cols., 1997; Iidaka y cols., 2001), se observó una disminución del FSCr en el córtex prefrontal medial inferior derecho durante la presentación de imágenes emocionales en comparación con la presentación de imágenes neutras. Se concluyó que el área fusiforme posterior estaría implicada en la identificación de muchas señales emocionalmente importantes en la percepción social. De hecho, los mensajes provenientes del área fusiforme y de otras áreas convergen en el córtex prefrontal medial inferior derecho, formando una red neuronal que es crucial para las reacciones empáticas y para las interacciones sociales.

La empatía y la imitación son dos procesos automáticos que dependen de la representación interna de uno mismo y del otro. Según la «teoría motora de la empatía», un individuo reconoce las emociones de otros, habitualmente expresadas por gestos corporales y/o faciales, mediante la representación interna de dichas emociones y mediante la imitación. De este modo, empatizamos con otros porque existe un mecanismo según el cual la representación de la acción modula la actividad emocional y proporciona una base funcional esencial para la empatía (Carr y cols., 2003; Hein y Singer, 2008). El córtex temporal superior y el córtex frontal inferior son áreas críticas para la representación de la acción y están conectadas al sistema límbico a través de la ínsula, la cual podría constituir una vía de transmisión crítica entre la representación de la acción y la emoción. Las neuronas del córtex frontal inferior se activan durante la ejecución y la observación de una acción (neuronas espejo), mientras que las neuronas del córtex temporal superior sólo se disparan durante la observación de una acción. Tanto la imitación como la observación de expresiones faciales de tristeza, alegría, enfado, sorpresa, disgusto y miedo activaron una red muy parecida de áreas cerebrales, aunque la actividad fue mayor durante la imitación que durante la observación en áreas premotoras que incluían el córtex frontal inferior, el córtex temporal superior, la ínsula y la amígdala. Se concluyó que entendemos lo que los demás sienten gracias a un mecanismo de



representación de la acción que permite la empatía y modula el contenido emocional, mecanismo en el que la ínsula desempeña un papel fundamental (Carr y cols., 2003).

Con el fin de analizar la interacción entre el componente emocional y el cognitivo de la empatía, se solicitó a un grupo de sujetos que adoptaran su propia perspectiva o la de otras personas en situaciones cotidianas neutras (empatía cognitiva) o socialmente emotivas (empatía emocional) (Ruby y Decety, 2004; Nummenmaa y cols., 2008). El efecto más claro de ponerse en el lugar del otro fue un incremento de la activación cerebral de las áreas límbicas implicadas en el procesamiento emocional (como el tálamo), de las áreas corticales implicadas en la percepción corporal y de los rostros (como es el caso del giro fusiforme), así como el de las redes neuronales asociadas a la representación o identificación de las acciones de otros (como el lóbulo parietal inferior). Ruby y Decety (2004) observaron también que la amígdala se activó únicamente cuando los sujetos procesaban emociones relacionadas con las interacciones sociales. Sus resultados, junto con los de Nummenmaa y cols. (2008), apoyarían la teoría de que el córtex frontopolar y el somatosensorial, junto con el lóbulo parietal inferior, son cruciales en el procesamiento implicado en la adopción de la propia perspectiva o la de los otros. Además, la empatía emocional facilitaría la representación somática, sensorial y motora de los estados mentales de otras personas, y conllevaría una identificación más vigorosa de los estados físicos y mentales observados en los demás que la que aparece en la empatía cognitiva.

Otro aspecto evaluado en algunos estudios sobre presentación de estímulos emocionales es el papel de las diferencias de género en la regulación, experimentación y expresión de la empatía. Las mujeres, frecuentemente, muestran mayores puntuaciones en los cuestionarios de empatía, de sensibilidad social y de reconocimiento de las emociones que los hombres. Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio con la finalidad de analizar si esas diferencias de género están asociadas a mecanismos neuronales específicos implicados en la cognición emocional social. Con esta finalidad, se ha empleado una tarea de atribución de emociones en la que los participantes se centraban en sus propias respuestas emocionales ante la presentación de rostros que expresaban una emoción concreta, o evaluaban el estado emocional expresado por otros rostros (Schulte-Ruther y cols., 2008). En ambos géneros, tanto la expresión emocional centrada en ellos mismos como en los otros activó el circuito neural formado por el córtex prefrontal medial y lateral, el córtex temporal y regiones parietales implicadas en la toma de perspectiva emocional. Durante el procesamiento de las propias emociones, las mujeres mostraron una mayor activación en el córtex frontal inferior derecho y en el surco temporal superior, mientras que en hombres la activación fue mayor en la encrucijada temporo-parietal izquierda. Cuando evaluaban el estado emocional de otras personas, las mujeres mostraban una activación incrementada en el córtex frontal inferior derecho, mientras que no se registró mayor activación en ninguna estructura cerebral en hombres. Estos hallazgos han sido interpretados en el sentido de que las mujeres

emplean, en mayor grado que los hombres, áreas cerebrales que contienen neuronas espejo en las interacciones empáticas cara a cara, lo que podría estar explicando los mecanismos neurobiológicos subyacentes que facilitan el «contagio emocional». Por otra parte, se ha observado una activación del hemisferio derecho, tanto en hombres como en mujeres, al llevar a cabo una tarea de reconocimiento de rostros, pero una correlación positiva entre esa activación y las puntuaciones en un cuestionario de empatía únicamente en el caso de las mujeres. Ello podría estar indicando la existencia de diferencias de género en los sustratos neuronales que regulan la empatía, que irían fundamentalmente ligadas al hemisferio derecho (Rueckert y Naybar, 2008).

Por otro lado, la activación del córtex prefrontal dorsomedial (CPFdm) y del córtex paracingulado anterior (CPCa) se asocia con la modulación de la distancia social. De hecho, mientras que la activación del CPFdm implica el distanciamiento y la desconexión con respecto a la víctima, la activación del CPCa se relaciona con la proximidad y el compromiso con ésta. Por tanto, estas estructuras desempeñarían roles opuestos en la modulación de la distancia social y emocional respecto al malestar y el sufrimiento ajeno (Leiberg y cols., 2012).

Aunque la empatía emocional sea importante para las interacciones sociales exitosas, un excesivo malestar personal debido al contagio emocional puede ser desadaptativo y contribuir al desarrollo del síndrome de *burnout*. Por tanto, resulta fundamental desarrollar estrategias de empatía y compasión adaptativas y/o saludables. Estas afirmaciones se fundamentan en un estudio en el que se expuso a los participantes a vídeos en los que aparecía sufrimiento humano mientras se registraba su activación cerebral. Aquellos sin entrenamiento en empatía y compasión experimentaron un aumento del afecto negativo, cuyos correlatos cerebrales fueron la mayor activación de la ínsula anterior y del córtex cingulado anterior (CCA), relacionados con la empatía para el dolor. Por el contrario, aquellos que fueron formados para ser más compasivos experimentaron un descenso en los niveles de afecto negativo y un incremento del positivo. Además, dicha formación aumentó la activación del estriado ventral, CCA y del córtex prefrontal orbitofrontal (Klimecki y cols., 2013; 2014). Por todo ello se ofrece una vía de intervención saludable y efectiva a nivel del Sistema Nervioso Central. Sin embargo, sería necesario un mayor número de investigaciones para analizar si dichos cambios neuroanatómicos tienen un carácter permanente.

## **4.2. Estímulos somatosensoriales**

Otro grupo de trabajos han analizado la capacidad empática ante determinados estímulos somatosensoriales. En uno de ellos, los participantes eran tocados en sus piernas y/o veían películas en las que otras personas u otros objetos eran tocados (Keysers y cols., 2004). La finalidad de la investigación era averiguar si la visualización de películas que representan varios tipos de tacto, y no únicamente el mero hecho ser

tocado, activaba el córtex somatosensorial del observador. Los resultados pusieron de manifiesto que esta estructura cerebral, que se activa cuando el participante está siendo tocado (experiencia en primera persona), también lo hace cuando los participantes ven a alguien más o a algo que está siendo tocado (experiencia en tercera persona). Por tanto, el córtex somatosensorial secundario formaría parte de un circuito compartido por la experiencia en primera y en tercera persona.

### **4.3. Expresión de asco**

Una de las estrategias metodológicas más empleadas en los trabajos sobre presentación de estímulos emocionales es la relacionada con la expresión de asco, emoción básica negativa esencial en el comportamiento humano. Tanto la observación de expresiones faciales de asco o dolor como la experiencia de asco en sí misma activa la ínsula anterior y el opérculo frontal adyacente, conjunto de estructuras que son denominadas IFO (Phillips y cols., 1997). Las lesiones en esta estructura alteran tanto la experiencia del asco (Adolphs y cols., 2003) como la interpretación del asco en otras personas (Calder y cols., 2000), por lo que se le podría atribuir un papel fundamental en la red de áreas cerebrales implicadas en el proceso de simulación de los estados observados en otros, haciendo de la ínsula una estructura neuronal fundamental tanto para el «contagio emocional» como para la comprensión empática. El IFO se encargaría, por tanto, de los dos aspectos clave para la simulación: la activación de estados simulados y sentir los propios estados, sean simulados o experimentados (Keysers y Gazzola, 2006).

Se ha planteado la hipótesis de si el IFO se limitaría únicamente al procesamiento de estados negativos, como el dolor o el asco, o si también procesaría estados positivos. La ingestión de comidas y bebidas agradables asociadas con estados corporales positivos proporciona una manera de probar esta predicción. Siguiendo este procedimiento, se ha observado que las regiones del IFO implicadas en el procesamiento de nuestra propia sensación gustativa al beber se activarían también cuando los participantes ven a otros individuos bebiendo, tanto bebidas agradables como desagradables. Estos hallazgos apoyarían el papel del IFO en la representación de los estados corporales de otros y extendería su implicación a la empatía para las emociones o sensaciones positivas (O'Doherty y cols., 2002). El IFO bilateral humano podría, por tanto, constituir un componente crítico del mecanismo neuronal que permitiría incorporar los estados corporales de otros en nuestros propios estados internos, facilitando de ese modo nuestra comprensión del entorno social y, en última instancia, la supervivencia.

### **4.4. Estudios sobre dolor**

El dolor es un estado psicológico especial con una gran importancia evolutiva que

puede ser experimentado por uno mismo, pero también percibido en los otros. La percepción y el procesamiento de una estimulación dolorosa son producto de una combinación de componentes perceptivos, sensoriales y emocionales o afectivos (Ploghaus y cols., 2003). Mientras que el córtex sensorial primario y el secundario están principalmente implicados en los aspectos sensoriales discriminativos (Bushnell y cols., 1999), CCA y la ínsula lo están en el componente afectivo-motivacional del dolor (Rainville y cols., 1997). No obstante, ambos componentes están muy relacionados y es difícil diferenciarlos (Hofbauer y cols., 2001), denominándose a la red de circuitos neuronales relacionada con el dolor «matriz del dolor». Muchos de los estudios de neuroimagen indican que sólo el componente afectivo de la matriz del dolor estaría implicado en la empatía ante el dolor. Sin embargo, la empatía es un constructo complejo que no sólo consta del componente emocional, sino también del cognitivo y del somatomotor. Por tanto, es posible que la empatía también pueda basarse en mecanismos básicos que permitan representar las sensaciones de los otros en el propio sistema sensoriomotor.

Para confirmar la hipótesis de que el córtex somatosensorial primario podría estar implicado en las representaciones compartidas de dolor y tacto, un grupo de sujetos observó, mediante la grabación de potenciales evocados somatosensoriales, la aplicación de estímulos dolorosos y no dolorosos en manos ajenas (Bufalari y cols., 2007). La observación de estímulos dolorosos en una persona desconocida causaba un incremento en la amplitud del componente P45, que correlacionaba positivamente con la intensidad del dolor. Además, esta amplitud se reducía mediante la observación de estímulos no dañinos en otra persona. Estos hallazgos coinciden con los descritos en un trabajo previo (Avenanti y cols., 2006), e indican una relación específica entre la codificación de las cualidades sensoriales de las sensaciones corporales dolorosas y no dolorosas de los demás y las modulaciones del componente P45. También sugieren que observar las sensaciones corporales ajenas puede influir en la forma en cómo procesamos nuestras propias sensaciones somáticas. Es decir, que el córtex somatosensorial primario no sólo estaría implicado en la percepción real del dolor y del tacto, sino que también desempeñaría un papel destacado en la observación de las características somáticas en las interacciones sociales. Jackson y cols. (2005) obtuvieron resultados similares, ya que, en su investigación, el hecho de observar a otros individuos en situaciones que provocan dolor activaba una parte específica de la red neural implicada en el procesamiento del dolor en uno mismo. Sin embargo, al igual que en otros estudios (Singer y cols., 2004; Morrison y cols., 2007), no se produjeron cambios de activación en los córtex somatosensoriales.

Recientemente, se ha analizado la hipótesis de que la empatía produce una activación en las redes neuronales del dolor que hacen que incremente su percepción. Para ello, se evaluó la sensibilidad a estímulos calientes de diversa intensidad en personas que observaban a un actor que supuestamente era expuesto a esos estímulos. El grupo de

sujetos categorizado como altamente empáticos consideró los estímulos dolorosos más intensos y desagradables que el grupo de baja empatía (Loggia y cols., 2008). En otro trabajo se exploraron los circuitos cerebrales implicados en el dolor que se siente al observar a una persona con la que existe una vinculación afectiva (en este caso, las parejas emocionales) que lo experimenta (Singer y cols., 2004). Analizaron la actividad cerebral en mujeres mientras se aplicaba una estimulación dolorosa en su mano derecha o en la de su compañero sentimental. Los resultados mostraron que la ínsula anterior bilateral, el CCA rostral, el troncoencéfalo y el cerebelo se activaban cuando los sujetos recibían dolor propio y también cuando era aplicado a su pareja sentimental. Sin embargo, la activación en la ínsula posterior, en el córtex somatosensorial secundario, en el córtex sensoriomotor y en el CCA caudal fue específica para el dolor propio. Además, a mayor puntuación en preocupación empática (mayores sentimientos de compasión y afecto ante el malestar de otros), mayor activación en la ínsula anterior y en el CCA rostral (áreas que se activaban significativamente cuando veían sufrir a sus compañeros). Por tanto, sólo la respuesta cerebral de activación en la ínsula anterior y en el CCA rostral sería común para el dolor propio y el experimentado por otras personas con las que existe una vinculación emocional. Ello sugiere que el sustrato neuronal para la experiencia empática no implicaría la «matriz del dolor» completa, por lo que los autores concluyeron que sólo la parte de la red del dolor asociada con las cualidades afectivas (y no con las cualidades sensitivas) mediaría la empatía. Estos resultados coincidirían con los posteriormente obtenidos por Morrison y cols. (2007).

Las expresiones faciales de dolor desempeñan un papel fundamental en la comunicación social. En este sentido, ya desde una edad temprana, el ser humano muestra tanto una sensibilidad especial ante la captación del dolor ajeno como una capacidad para la evaluación del dolor en expresiones faciales (Prkachin y cols., 2004). Los sustratos neuronales básicos del procesamiento de las expresiones faciales de dolor fueron estudiados por primera vez por Botvinick y cols. (2005), utilizando para ello un grupo de mujeres jóvenes que visualizaban secuencias de vídeo en las que se mostraban expresiones faciales neutras (en las que no había dolor) o de dolor moderado. Para identificar las áreas que se activaban durante la propia experiencia de dolor, también recibieron estimulación cutánea termal dolorosa y no dolorosa. Los resultados del estudio mostraron que durante la visión de expresiones faciales de dolor, en contraposición a las neutras, se activaron el CCA y la ínsula de forma bilateral. También se observó un aumento en la actividad del tálamo, el cerebelo, el córtex frontal medial (tres áreas que suelen activarse con el propio dolor) y el córtex orbitofrontal, además de la amígdala izquierda. Al mismo tiempo, se registró la activación de diversas áreas relacionadas con la visión en el córtex occipital y áreas del lóbulo parietal inferior, del córtex temporal superior y del giro fusiforme derecho. Algunas de las áreas mencionadas también se activaron durante la estimulación cutánea dolorosa en comparación con la no dolorosa, concretamente el CCA y la ínsula de forma bilateral, el cerebelo, el tálamo y el córtex

frontal medial. Sin embargo, y coincidiendo con estudios previos (Peyron y cols., 2000) hubo otras dos áreas que se activaron únicamente durante el análisis de dolor termal: el córtex prefrontal dorsolateral derecho y el córtex cingulado posterior. Los autores concluyeron que tanto la experimentación del propio dolor como la identificación del mismo en otras personas a través de sus expresiones faciales activarían un grupo de intersección de áreas implicadas, tanto en la representación del propio estado afectivo como en el de otros. Las áreas que se activaban en común ante el dolor (especialmente el CCA, aunque también la ínsula, la amígdala y el córtex orbitofrontal) también estarían implicadas en el procesamiento de otros estados afectivos y somáticos. Varios estudios previos ya habían descrito una activación de estructuras sensibles al dolor, como el CCA y la ínsula, en situaciones en las que los sujetos no veían directamente expresiones de dolor, sino que observaban cómo se aplicaban estímulos nocivos a otro individuo desconocido (Hutchison y cols., 1999), o, tal y como se ha comentado anteriormente, a sus propias parejas (Singer y cols., 2004). Este estudio es consistente con los anteriores y, además, muestra que la mera observación de la conducta y/o expresión facial relacionada con el dolor es suficiente para activar estas estructuras neuronales del dolor.

El hallazgo principal de la investigación de Jackson y cols. (2005), comentada anteriormente, es la activación en el CCA y en la ínsula anterior durante la percepción y valoración del dolor en otra persona. Ello es consistente con estudios previos de neuroimagen, que mostraron su papel en el aspecto afectivo del procesamiento del dolor (Coghill y cols., 1999), y en empatía para el dolor (Singer y cols., 2004). Estas regiones se consideran áreas corticales clave implicadas en la regulación de sentimientos subjetivos de carácter desagradable relacionados con el dolor en humanos. La fuerte correlación entre la actividad del CCA y la valoración de los participantes del dolor ajeno apoyan el papel fundamental de esta región en las funciones atencionales y de evaluación asociadas a las situaciones que evocan dolor (Price, 2000). Asimismo, este mecanismo también estaría implicado en la evaluación del dolor en los demás. Dichas observaciones apoyarían el descubrimiento de Hutchison y cols. (1999), que identificaron neuronas en el CCA de pacientes neurológicos que respondían tanto a estimulación dolorosa como a la anticipación o la observación de la misma estimulación aplicada a otra persona. No obstante, en contraposición al estudio de Singer y cols. (2004), estos autores no encontraron ninguna correlación significativa entre el cuestionario de empatía y los cambios hemodinámicos observados.

En otra investigación se visualizó un vídeo en el que se mostraba un instrumento nocivo (por ejemplo, un cuchillo afilado) o un instrumento inocuo (como un cuchillo para untar mantequilla) acercándose a la mano de una persona, y se tenía que pulsar o no un botón que emitía una respuesta en función de si el instrumento hería o no la mano. Las respuestas más rápidas se daban ante instrumentos nocivos que producían heridas, por lo que la combinación del estímulo y la acción afectaba al tiempo de reacción. La activación cerebral aumentó durante la combinación de instrumentos nocivos y la presencia de

heridas sólo en las regiones medial, dorsal anterior y dorsal posterior del córtex cingulado. Esta activación dependía de si el sujeto mostraba respuesta motora ante la presentación del estímulo, lo que relacionaba la observación del dolor con el procesamiento del mismo a nivel motor. El estudio sugiere que la representación funcional en las regiones premotoras mediales del córtex estaría implicada en el «dolor empático» (Morrison y cols., 2007). A raíz de los trabajos comentados, podría concluirse que el CCA también desempeña un papel central en el aprendizaje aversivo (Buchel y cols., 1998). De esta manera, la respuesta de dicha estructura cerebral cuando se es testigo del dolor estaría relacionada con el aprendizaje de evitación observacional, lo que permitiría aprender a evitar el dolor sin necesidad de experimentarlo personalmente. En relación a ello, se ha señalado que la activación de la amígdala indicaría que el condicionamiento de miedo también podría inducirse mediante la observación de expresiones de dolor (Botvinick y cols., 2005). La exposición aguda a la violencia en los medios de comunicación disminuye la percepción de dolor y la activación de la ínsula anterior y del CCA en respuesta al dolor ajeno (Guo y cols., 2013). Estos hallazgos neurológicos reforzarían la hipótesis clásica de insensibilización a la violencia y a sus efectos tras la exposición repetida en los medios.

Una investigación reciente ha puesto de manifiesto que la empatía puede ser incrementada mediante la administración de oxitocina y que las diferencias individuales en la conducta prosocial desempeñan un rol fundamental en las respuestas cerebrales empáticas (Singer y cols., 2008). Tras administrar oxitocina e infligir estimulación dolorosa a un grupo de hombres en su propia mano o en la de sus parejas, no se observaron cambios en la activación de la ínsula anterior. Sin embargo, la oxitocina redujo la activación de la amígdala cuando los participantes recibían estimulación dolorosa en su propia mano, un efecto que aparecía únicamente en los participantes más egoístas. Esto fue interpretado por los autores en el sentido de que, en contra de como se había hipotetizado, los individuos egoístas podrían ser menos racionales y más emocionales, ya que sus acciones estarían determinadas más por los estados de ansiedad que por la razón. Por otra parte, la administración intranasal de oxitocina facilitó la ejecución en una tarea (mucho más cuanto más difícil era ésta) de reconocimiento de emociones en la mirada, tarea en la que únicamente se presentan fotografías de los ojos de personas y hay que señalar a qué emoción se corresponden (Domes y cols., 2007). Además, la oxitocina podría disminuir la empatía para el dolor. Un reciente estudio halló que las personas que observaron una escena en la que se infligía dolor a otros presentaron una mayor activación en la «matriz del dolor». Sin embargo, esta activación disminuyó, específicamente en la ínsula izquierda, al administrar oxitocina por vía intranasal (Bos y cols., 2015). Cabe destacar que estas conclusiones son preliminares y se necesitan más estudios que repliquen los resultados.

Por otra parte, el 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, «éxtasis») promovería la empatía y los sentimientos prosociales. De hecho, mejoraría la empatía emocional tanto

explícita como implícita, específicamente en hombres. No obstante, a pesar de que no afectaría a la empatía cognitiva, sí que empeoraría el reconocimiento o descodificación emocional de valencia negativa en el rostro, particularmente en las mujeres (Hysek y cols., 2014). En la misma línea, otras investigaciones revelaron que la administración de MDMA empeoró el reconocimiento de las expresiones faciales de ira y miedo e incrementó los sentimientos afiliativos y de sociabilización (Kirkpatrick y cols., 2014; Wardle y De Wit, 2014). Sin embargo, otro estudio halló que la administración de esta sustancia supuso un empeoramiento de la percepción de las emociones negativas y un incremento de las positivas, aunque no afectó a la percepción de las de valencia neutra (Hysek y cols., 2012). Estos resultados apuntan a posibles dianas terapéuticas para desarrollar nuevos fármacos que permitan desarrollar la empatía y los sentimientos de afiliación entre aquellos que podrían presentar déficits a la hora de establecer relaciones sociales y que recurren a la violencia en muchos de los casos por la falta de habilidades empáticas con las que comunicarse.

Según Lamm y cols. (2007), la respuesta altruista-empática o individualista-egoísta ante la observación de dolor en los otros dependería de la capacidad de diferenciación entre uno mismo y los demás, y de la valoración cognitiva que se hace de la situación. Para comprobar esta hipótesis, se obtuvieron medidas conductuales y de activación cerebral mientras los participantes observaban las expresiones faciales de dolor resultado de un tratamiento médico. Se presentaron secuencias de rostros de pacientes y se dio la instrucción de imaginar los sentimientos del paciente o imaginarse a uno mismo en su situación. Se manipuló además la valoración cognitiva de la situación, dando a los participantes información sobre si el tratamiento médico había resultado satisfactorio o no. La toma de perspectiva y el conocimiento de la efectividad del tratamiento produjeron cambios en la activación cerebral a nivel de la ínsula, el CCA medial, la amígdala y diversas áreas visuales, incluyendo el giro fusiforme. Imaginarse a uno mismo en esa situación incrementó la activación cerebral (aunque de forma más gradual) en la ínsula media, el CCA medial, las áreas premotoras mediales y laterales, así como en los lóbulos parietales. Además, el conocimiento de la efectividad del tratamiento incrementó la señal en el CCA, en el córtex orbitofrontal ventromedial y en la circunvolución frontal lateralmedial derecha y en el cerebelo. Los resultados fueron interpretados en el sentido de que las respuestas humanas ante el dolor de los demás se verían moduladas por los procesos cognitivos y motivacionales, lo cual podría extrapolarse a la observación de otra persona en necesidad de ayuda y la reacción empática hacia ella.

La percepción del dolor de otras personas también se ve modulada por diversos factores, como la experiencia del individuo que lo observa (Cheng y cols., 2007). En este sentido, se compararon médicos expertos en acupuntura con participantes que nunca habían realizado prácticas de este tipo mientras observaban secuencias en las que se insertaban agujas en diversas partes del cuerpo, incluyendo la boca, las manos y los pies. La ínsula anterior, el córtex somatosensorial, la sustancia gris periacueductal y el CCA del



grupo sin experiencia mostraron una gran activación, pero no se activaron en el caso de los médicos con experiencia, quienes, en lugar de ello, incrementaron la activación cerebral en los córtex prefrontales medial y superior y en la encrucijada temporo-parietal, estructuras más implicadas en la regulación de las emociones.

Recientemente, se ha demostrado que las mujeres pueden ser más reactivas que los hombres a la observación de estímulos dolorosos (lo reflejaría la respuesta vicaria al dolor), y, por tanto, más empáticas (Han y cols., 2008). Se ha analizado si ambos géneros difieren en las respuestas cerebrales ante la presentación de fotografías emocionales en las que aparecen personas en diversos contextos (positivos o negativos) o paisajes rurales o urbanos (Proverbio y cols., 2008). En ambos géneros, el contraste entre sufrimiento y felicidad en la presentación de las fotografías se relacionó con diferencias en la activación del área occipito-temporal, del córtex occipital derecho, de la región parahipocampal (a nivel bilateral), del córtex prefrontal dorsal izquierdo y de la amígdala izquierda. Sin embargo, el incremento de la activación en la amígdala derecha y en el área frontal derecha fue observado únicamente en mujeres. El contraste entre la presentación de fotografías de personas y de paisajes mostró diferencias en la activación de la circunvolución occipital medial en hombres, y del parietal inferior y temporal superior izquierdos y cíngulo derecho en mujeres.

Los datos presentados hasta el momento indican que habría un elevado grado de solapamiento de la actividad cerebral del córtex cíngulo tanto en la exposición al dolor propio como al ajeno. Ello contribuiría a explicar el motivo por el que podemos inferir el estado emocional de las personas ajenas que sienten dolor, facilitando así la empatía. Sin embargo, la localización exacta de las poblaciones de neuronas cuya actividad se solapa o difiere para poder distinguir el dolor propio del observado/ajeno necesita mayor clarificación (Yesudas y Lee, 2015).

## **5. EMPATÍA Y PERDÓN**

Una serie de estudios han valorado la empatía junto a la conducta de perdonar a otra persona. La primera investigación en este campo fue llevada a cabo por Farrow y cols. (2001), quienes obtuvieron que tanto los juicios empáticos como los de perdón activaban la circunvolución frontal superior izquierda y el córtex orbitofrontal. Las actitudes empáticas activaron las áreas temporo-medial anterior izquierda y frontal inferior izquierda, mientras que el perdón activó el giro cíngulo dorsal. Un estudio posterior de los mismos autores confirmaría la implicación de estas estructuras neuronales en la empatía y el perdón (Farrow y cols., 2005). En él, pacientes de ambos géneros con trastorno por estrés postraumático realizaron una tarea en la que leyeron una historia y, posteriormente, emitieron un juicio sobre la misma, que implicaba tres aspectos básicos: especulación sobre las intenciones de otros, evocar empatía y hacer juicios de perdón sobre sus acciones. Tras ello, los sujetos se sometieron a una terapia de modificación

cognitivo-conductual, tras la que se observó un aumento en la activación de las regiones cerebrales descritas en su trabajo previo en sujetos sanos. En concreto, se produjo una activación significativa de la circunvolución temporal medial izquierda en la respuesta posterapia a la empatía y la activación del giro cingulado posterior en la respuesta posterapia a los juicios de perdón. Estas regiones específicas del cerebro activadas por la empatía y los juicios de perdón cambiaron con la resolución de los síntomas de trastorno por estrés postraumático, lo que sugeriría que tanto el paso del tiempo como la propia terapia podrían estar contribuyendo a alcanzar un nivel «normalizado» de respuesta neuronal en estas tareas sociales cognitivas.

## **6. CONCLUSIONES**

El desarrollo de las técnicas de neuroimagen ha hecho posible que se produzca un espectacular avance en el conocimiento de las estructuras neuronales implicadas en diversos procesos psicológicos y comportamientos complejos. En este sentido, en los últimos años, ha habido un notable incremento del número de estudios focalizados en analizar y comprender el funcionamiento de los circuitos cerebrales implicados en la empatía. Así, se han llevado a cabo diversas estrategias experimentales para tratar de reproducir en el laboratorio diversas situaciones que podrían producir empatía de manera similar a como ocurre en la vida cotidiana.

Los principales diseños experimentales se centran en la presentación de estímulos con contenido emocional, bien sean imágenes o situaciones, estímulos dolorosos, estímulos somatosensoriales o en el análisis de la relación entre empatía y perdón. Estos estudios han puesto de manifiesto que, entre otras estructuras, los córtex prefrontal y temporal, la amígdala y otras estructuras límbicas, como la ínsula y el córtex cingulado, desempeñan un papel fundamental en la empatía. Las estructuras cerebrales previamente señaladas guardarían semejanza con aquellas relacionadas con la agresión y la violencia (Moya-Albiol, 2004), por lo que los circuitos neuronales implicados en la empatía y la violencia podrían ser parcialmente similares.

Gran parte de estas investigaciones han sido criticadas, ya que se ha resaltado la inadecuación de algunos aspectos metodológicos en la realización de los trabajos publicados (Vul y cols., 2009), ya que se observó que numerosos investigadores seleccionaban los resultados que indicaban niveles de actividad significativos en ciertas estructuras cerebrales, ignorando los demás, y, a partir de ellos, construían la medida de actividad cerebral. Todo esto contribuiría, en última instancia, a incrementar las correlaciones y mostrar resultados que carecían de una fiabilidad absoluta.

La gran complejidad del tema, así como de los resultados obtenidos hasta el momento, hace necesario que se planteen futuros estudios en los que se intenten controlar al máximo numerosas variables, como el modelo teórico del que se parte, la estrategia metodológica utilizada, el tipo de técnica empleada, las variaciones individuales

en la empatía, las diferencias de género y la personalidad de los sujetos. Del mismo modo, es fundamental integrar toda esta información con la proveniente de otros trabajos centrados en la vertiente patológica de la empatía, tales como los llevados a cabo en autismo, esquizofrenia, daño frontal o síndrome apático, entre otros.

La investigación sobre los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la empatía redundará en un mejor conocimiento de nosotros mismos. Además, contribuirá al desarrollo de nuevas terapias que permitan implantar estrategias de intervención basadas en promover las habilidades empáticas en personas que tengan dificultades en empatizar o carezcan de ellas. La administración de sustancias neuroquímicas conlleva cambios a nivel del sistema nervioso central que promueven la empatía, pero la educación en empatía o para promover la compasión también lo hace. Así, esta educación constituye el camino hacia la no violencia, puesto que favorece la tolerancia, la convivencia, el respeto y la solidaridad entre las personas (Moya-Albiol, 2014).

---

## REFERENCIAS

- Adolphs, R., Tranel, D. y Damasio, A. R. (2003). Dissociable neural systems for recognizing emotions. *Brain and Cognition*, 52(1), 61-69.
- Avenanti, A., Minio-Paluello, I., Bufalari, I. y Aglioti, S. M. (2006). Stimulus-driven modulation of motor-evoked potentials during observation of others' pain. *NeuroImage*, 32(1), 316-324.
- Blair, R. J. (2007). Dissociable systems for empathy. *Novartis Foundation Symposium*, 278, 134-41; discussion 141-5, 216-221.
- Bora, E., Yücel, M. y Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 109(1-3), 1-9.
- Bos, P. A., Montoya, E. R., Hermans, E. J., Keysers, C. y Van Honk, J. (2015). Oxytocin reduces neural activity in the pain circuitry when seeing pain in others. *NeuroImage*, 113, 217-224.
- Botvinick, M., Jha, A. P., Bylsma, L. M., Fabian, S. A., Solomon, P. E. y Prkachin, K. M. (2005). Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *NeuroImage*, 25(1), 312-319.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V. y cols. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: An fMRI study. *The European Journal of Neuroscience*, 13(2), 400-404.
- Buchel, C., Morris, J., Dolan, R. J. y Friston, K. J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: An event-related fMRI study. *Neuron*, 20(5), 947-957.
- Bufalari, I., Aprile, T., Avenanti, A., Di Russo, F. y Aglioti, S. M. (2007). Empathy for pain and touch in the human somatosensory cortex. *Cerebral Cortex*, 17(11), 2553-2561.
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Hofbauer, R. K., Ha, B., Chen, J. I. y Carrier, B. (1999). Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14), 7705-7709.
- Calder, A. J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N. y Young, A. W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*, 3(11), 1077-1078.
- Call, J. y Tomasello, M. (2008). Does the chimpanzee have a theory of mind? 30 years later. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(5), 187-192.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Mazziotta, J. C. y Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(9), 5497-5502.
- Casanova, M. F. (2009). Schizophrenia as a neurological condition caused by a failure in the lateralisation of the brain: Macro and microscopic observations. [La esquizofrenia como condicion neurologica debida a un fallo

- en la lateralización del cerebro: observaciones macro y microscópicas.] *Revista de Neurología*, 49(3), 136-142.
- Chartrand, T. L. y Bargh, J. A. (1999). The chameleon effect: The perception-behavior link and social interaction. *Journal of Personality and Social Psychology*, 76(6), 893-910.
- Cheng, Y., Lee, P. L., Yang, C. Y., Lin, C. P., Hung, D. y Decety, J. (2008). Gender differences in the mu rhythm of the human mirror-neuron system. *PLoS ONE*, 3(5), e2113.
- Cheng, Y., Lin, C. P., Liu, H. L., Hsu, Y. Y., Lim, K. E., Hung, D. y cols. (2007). Expertise modulates the perception of pain in others. *Current Biology*, 17(19), 1708-1713.
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M. e Iadarola, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: A bilateral, distributed mechanism. *Journal of Neurophysiology*, 82(4), 1934-1943.
- Corrigan, P. W., Wallace, C. J. y Green, M. F. (1992). Deficits in social schemata in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 8(2), 129-135.
- Davis, M. H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85.
- Davis, M. H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 44(1), 113-126.
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C. y Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves «mind-reading» in humans. *Biological Psychiatry*, 61(6), 731-733.
- Duno, R., Pousa, E., Miguélez, M., Ruiz, A., Langohr, K. y Tobena, A. (2008). Poor premorbid adjustment linked to deterioration in theory of mind skills: A study in stabilised schizophrenic patients. [Ajuste premórbido pobre vinculado al deterioro en habilidades de teoría de la mente: estudio en pacientes esquizofrénicos estabilizados.] *Revista de Neurología*, 47(5), 242-246.
- Eisenberg, N. (2000). Emotion, regulation, and moral development. *Annual Review of Psychology*, 51, 665-697.
- Farrow, T. F., Hunter, M. D., Wilkinson, I. D., Gouneea, C., Fawbert, D., Smith, R. y cols. (2005). Quantifiable change in functional brain response to empathic and forgiveness judgments with resolution of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 140(1), 45-53.
- Farrow, T. F., Zheng, Y., Wilkinson, I. D., Spence, S. A., Deakin, J. F., Tarrrier, N. y cols. (2001). Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness. *Neuroreport*, 12(11), 2433-2438.
- Fiori, M. (2009). A new look at emotional intelligence: A dual-process framework. *Personality and Social Psychology Review*, 13(1), 21-44.
- Fiske, A. P. (1992). The four elementary forms of sociality: Framework for a unified theory of social relations. *Psychological Review*, 99(4), 689-723.
- Fogassi, L., Ferrari, P. F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F. y Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe: From action organization to intention understanding. *Science*, 308(5722), 662-667.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L. y Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119(2), 593-609.
- Gazzola, V., Aziz-Zadeh, L. y Keysers, C. (2006). Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Current Biology*, 16(18), 1824-1829.
- Geday, J., Gjedde, A., Boldsen, A. S. y Kupers, R. (2003). Emotional valence modulates activity in the posterior fusiform gyrus and inferior medial prefrontal cortex in social perception. *NeuroImage*, 18(3), 675-684.
- Guo, X., Zheng, L., Wang, H., Zhu, L., Li, J., Wang, Q., Yang, Z. y cols. (2013). Exposure to violence reduces empathetic responses to other's pain. *Brain and cognition*, 82(2), 187-191.
- Han, S., Fan, Y. y Mao, L. (2008). Gender difference in empathy for pain: An electrophysiological investigation. *Brain Research*, 1196, 85-93.
- Hein, G. y Singer, T. (2008). I feel how you feel but not always: The empathic brain and its modulation. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 153-158.
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H. y Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of Neurophysiology*, 86(1), 402-411.
- Hutchison, W. D., Davis, K. D., Lozano, A. M., Tasker, R. R. y Dostrovsky, J. O. (1999). Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 2(5), 403-405.
- Hysek, C. M., Domes, G. y Liechti, M. E. (2012). MDMA enhances «mind reading» of positive emotions and impairs «mind reading» of negative emotions. *Psychopharmacology (Berl)*, 222(2), 293-302.
- Hysek, C. M., Schmid, Y., Simmler, L. D., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C., Liechti, M. E. y cols. (2014). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(11), 1645-1652.
- Iacoboni, M. (2009). Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annual Review of Psychology*, 60, 653-670.
- Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J. C. y Rizzolatti, G. (2005). Grasping the

- intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology*, 3(3), e79.
- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C. y Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 286(5449), 2526-2528.
- Iidaka, T., Omori, M., Murata, T., Kosaka, H., Yonekura, Y., Okada, T. y cols. (2001). Neural interaction of the amygdala with the prefrontal and temporal cortices in the processing of facial expressions as revealed by fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(8), 1035-1047.
- Jackson, P. L., Meltzoff, A. N. y Decety, J. (2005). How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *NeuroImage*, 24(3), 771-779.
- Keysers, C. y Gazzola, V. (2006). Towards a unifying neural theory of social cognition. *Progress in Brain Research*, 156, 379-401.
- Keysers, C., Wicker, B., Gazzola, V., Anton, J. L., Fogassi, L. y Gallese, V. (2004). A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. *Neuron*, 42(2), 335-346.
- Kinderman, P. y Bentall, R. P. (1997). Causal attributions in paranoia and depression: Internal, personal, and situational attributions for negative events. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(2), 341-345.
- Kirkpatrick, M. G., Lee, R., Wardle, M. C., Jacob, S. y De Wit, H. (2014). Effects of MDMA and Intranasal oxytocin on social and emotional processing. *Neuropsychopharmacology*, 39(7), 1654-1663.
- Klimecki, O. M., Leiberg, S., Lamm, C. y Singer, T. (2013). Functional neural plasticity and associated changes in positive affect after compassion training. *Cerebral Cortex*, 23(7), 1552-1561.
- Klimecki, O. M., Leiberg, S., Ricard, M. y Singer, T. (2014). Differential pattern of functional brain plasticity after compassion and empathy training. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(6), 873-879.
- Kunda, Z. (1999). *Social cognition: Making sense of people*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Lamm, C., Batson, C. D. y Decety, J. (2007). The neural substrate of human empathy: Effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(1), 42-58.
- Leiberg, S., Eippert, F., Veit, R. y Anders, S. (2012). Intentional social distance regulation alters affective responses towards victims of violence: an fMRI study. *Human Brain Mapping*, 33(10), 2464-2476.
- Loggia, M. L., Mogil, J. S. y Bushnell, M. C. (2008). Empathy hurts: Compassion for another increases both sensory and affective components of pain perception. *Pain*, 136(1-2), 168-176.
- Mayer, J. D., Salovey, P., Caruso, D. R. y Sitarenios, G. (2001). Emotional intelligence as a standard intelligence. *Emotion*, 1(3), 232-242.
- Mestre, V., Frías, M. D. y Samper, P. (2004). La medida de la empatía: análisis del Interpersonal Reactivity Index. *Psicothema*, 16(2), 255-260.
- Morrison, I., Peelen, M. V. y Downing, P. E. (2007). The sight of other's pain modulates motor processing in human cingulate cortex. *Cerebral Cortex*, 17(9), 2214-2222.
- Moya-Albiol, L. (2004). The neuronal foundations of human violence. [Bases neurales de la violencia humana]. *Revista de Neurología*, 38(11), 1067-1075.
- Moya-Albiol, L. (2014). *Empatía. Entenderla para entender a los demás*. Barcelona: Plataforma Editorial.
- Nummenmaa, L., Hirvonen, J., Parkkola, R. y Hietanen, J. K. (2008). Is emotional contagion special? an fMRI study on neural systems for affective and cognitive empathy. *NeuroImage*, 43(3), 571-580.
- O'Doherty, J. P., Deichmann, R., Critchley, H. D. y Dolan, R. J. (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*, 33(5), 815-826.
- Paradiso, S., Johnson, D. L., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Ponto, L. L. y cols. (1999). Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 156(10), 1618-1629.
- Penn, D. L., Corrigan, P. W., Bentall, R. P., Racenstein, J. M. y Newman, L. (1997). Social cognition in schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 121(1), 114-132.
- Peyron, R., Laurent, B. y García-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique*, 30(5), 263-288.
- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J. y cols. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, 389(6650), 495-498.
- Pinkham, A. E. y Penn, D. L. (2006). Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 143(2-3), 167-178.
- Ploghaus, A., Becerra, L., Borrás, C. y Borsook, D. (2003). Neural circuitry underlying pain modulation: Expectation, hypnosis, placebo. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(5), 197-200.
- Preston, S. D., Bechara, A., Damasio, H., Grabowski, T. J., Stansfield, R. B., Mehta, S. y cols. (2007). The neural substrates of cognitive empathy. *Social Neuroscience*, 2(3-4), 254-275.
- Preston, S. D. y De Waal, F. B. (2002). Empathy: Its ultimate and proximate bases. *The Behavioral and Brain*

- Sciences*, 25(1), 1-20; discussion 20-71.
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288(5472), 1769-1772.
- Prkachin, K. M., Mass, H. y Mercer, S. R. (2004). Effects of exposure on perception of pain expression. *Pain*, 111(1-2), 8-12.
- Proverbio, A. M., Adorni, R., Zani, A. y Trestianu, L. (2009). Sex differences in the brain response to affective scenes with or without humans. *Neuropsychologia*, 47(12), 2374-2388.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B. y Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277(5328), 968-971.
- Reiman, E. M., Lane, R. D., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., Davidson, R. J., Friston, K. J. y cols. (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *The American Journal of Psychiatry*, 154(7), 918-925.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L. y Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(9), 661-670.
- Ruby, P. y Decety, J. (2004). How would you feel versus how do you think she would feel? A neuroimaging study of perspective-taking with social emotions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(6), 988-999.
- Rueckert, L. y Naybar, N. (2008). Gender differences in empathy: The role of the right hemisphere. *Brain and Cognition*, 67(2), 162-167.
- Schulte-Ruther, M., Markowitsch, H. J., Shah, N. J., Fink, G. R. y Piefke, M. (2008). Gender differences in brain networks supporting empathy. *NeuroImage*, 42(1), 393-403.
- Shamay-Tsoory, S. G., Aharon-Peretz, J. y Perry, D. (2008). Two systems for empathy: A double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*, 132(3), 617-627.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J. y Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 303(5661), 1157-1162.
- Singer, T., Snozzi, R., Bird, G., Petrovic, P., Silani, G., Heinrichs, M. y cols. (2008). Effects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. *Emotion*, 8(6), 781-791.
- Spinella, M. (2005). Prefrontal substrates of empathy: Psychometric evidence in a community sample. *Biological Psychology*, 70(3), 175-181.
- Tettamanti, M., Buccino, G., Saccuman, M. C., Gallese, V., Danna, M., Scifo, P. y cols. (2005). Listening to action-related sentences activates fronto-parietal motor circuits. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(2), 273-281.
- Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C. y cols. (2001). I know what you are doing. A neurophysiological study. *Neuron*, 31(1), 155-165.
- Van Baaren, R. B., Holland, R. W., Kawakami, K. y Van Knippenberg, A. (2004). Mimicry and prosocial behavior. *Psychological Science*, 15(1), 71-74.
- Vul, E., Harris, C., Winkielman, P. y Pashler, H. (2009). Voodoo correlations in social neuroscience. *Perspectives on Psychological Science*, 4, 274-290.
- Wardle, M. C. y De Wit, H. (2014). MDMA alters emotional processing and facilitates positive social interaction. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(21), 4219-4229.
- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V. y Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in my insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40(3), 655-664.
- Yesudas, E. H. y Lee, T. M. (2015). The role of cingulate cortex in vicarious pain. *Biomed Research International*, 719615.

---

## NOTAS

\* Los contenidos de este capítulo han sido publicados previamente: Moya Albiol, L., Herrero, N. y Bernal, M. C. (2010). Bases neuronales de la empatía. *Revista de Neurología*, 50, 89-100 (artículo actualizado).

# 6

## **Serotonina y violencia: una compleja interacción**

LUIS MOYA ALBIOL  
ESPERANZA GONZÁLEZ BONO

### **1. INTRODUCCIÓN**

En la actualidad, se han abandonado los planteamientos reduccionistas que intentaban relacionar funciones conductuales concretas con la actividad de receptores neuroquímicos específicos. Las conceptualizaciones actuales se basan en la teoría de neurotransmisión múltiple, en la que un complejo sistema neural y diversas sustancias químicas en interacción están implicados en la regulación de cada conducta. En un trabajo previo, se ha puesto de manifiesto el complejo entramado de conexiones neuronales que están implicadas en la violencia humana (Moya Albiol, 2004). A través de estas redes nerviosas se extienden numerosas sustancias neuroquímicas que desempeñan un papel importante en la modulación de la violencia, como, por ejemplo, la serotonina (5-HT), las catecolaminas, el GABA, el glutamato, la acetilcolina, el óxido nítrico, la vasopresina, la sustancia P, la histamina y los opioides endógenos, entre otras. Sin embargo, la 5-HT es el principal neurotransmisor relacionado con la agresión y la violencia, y el que ha sido objeto de mayor número de estudios neurobiológicos sobre esta temática.

La 5-HT se produce principalmente en los núcleos del Rafe, desde donde es enviada a través de las vías serotoninérgicas a numerosas regiones del encéfalo. Esta sustancia está implicada en la regulación de un gran número de emociones y conductas, como las emociones relacionadas con el estado de ánimo, el ciclo sueño-vigilia y la conducta agresiva. La síntesis de la 5-HT se produce a partir del triptófano, aminoácido precursor. La acción del enzima triptófano-hidroxilasa convierte al triptófano en 5-hidroxitriptófano, al añadir un grupo hidroxilo. Por otra parte, el enzima 5-HTP descarboxilasa elimina un grupo carboxilo, produciendo como resultado la 5-HT. Su inactivación es debida a las acciones de la degradación enzimática, en cuyo primer paso interviene la monoaminoxidasa (MAO), que convierte a esta sustancia en 5-hidroxiindolacetaldehído. Posteriormente, la acción del enzima aldehído deshidrogenasa transforma a este último en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que es eliminado por la orina.



Los estudios en animales han indicado que la 5-HT es el neurotransmisor que guarda una relación más estrecha con la agresión y la violencia (Olivier, 2004), considerándose un inhibidor de la mayoría de sus formas, ya que la impulsividad y la alta agresividad se relaciona con una disminución de los niveles o de la liberación de 5-HT (Nelson y Chiavegatto, 2001). Sin embargo, a la hora de explicar esta relación, hay que diferenciar entre la agresión como rasgo o como estado emocional, ya que en este segundo caso se podría producir un incremento y no una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica en diversas estructuras cerebrales (Van der Vegt y cols., 2003).

Las investigaciones en humanos han mostrado que el aumento de la actividad serotoninérgica reduce la impulsividad, mientras que su disminución aumenta la frecuencia e intensidad de reacciones agresivas y antisociales, más las de tipo impulsivo que las premeditadas. Estos estudios pueden ser divididos en correlacionales y experimentales, habiendo estudiado fundamentalmente estos últimos el papel de la síntesis de 5-HT y de los receptores serotoninérgicos. Además, también se están llevando a cabo estudios de neuroimagen que aportan más información sobre la distribución cerebral de este neurotransmisor en distintas muestras de sujetos agresivos y/o impulsivos (Frankle y cols., 2005).

El objetivo de este capítulo es ofrecer información actualizada sobre la compleja relación existente entre la 5-HT y la agresión y violencia, tanto a partir de las investigaciones llevadas a cabo en animales como de los estudios realizados en humanos. Para ello, se resaltarán las principales conclusiones obtenidas en las investigaciones sobre fluctuaciones de 5-HT, y se analizará el papel de los principales receptores serotoninérgicos. Posteriormente, se comentarán los hallazgos más relevantes obtenidos a través de la neuroimagen funcional y se analizará la interacción de la 5-HT con los esteroides sexuales en la regulación de la agresión. Por último, se describirá el papel de algunas variables moduladoras, se extraerán las conclusiones más importantes y se ofrecerá una visión de las perspectivas futuras en la investigación sobre esta temática. Por la proximidad entre especies, algunos estudios realizados en primates no humanos se incluirán en el apartado de investigación humana.

## **2. ESTUDIOS DE FLUCTUACIONES EN SEROTONINA**

Las investigaciones que han analizado las modificaciones en las concentraciones de 5-HT y su relación con la conducta agresiva se diferencian en estudios correlacionales (llevados a cabo principalmente en primates), estudios de microdiálisis en animales de laboratorio y trabajos que analizan el efecto de las dietas ricas y pobres en 5-HT, tanto en animales como en humanos.

### **2.1. Estudios correlacionales en humanos**



Los estudios correlacionales han mostrado que, en general, la agresión correlaciona con bajos niveles de 5-HT. Se han tomado tanto medidas directas, donde se ha descrito un menor nivel de 5-HT en cerebros post mórtem de delincuentes y suicidas, como medidas indirectas, entre las que destaca una baja concentración de 5-HIAA (principal metabolito de la 5-HT) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y una menor fijación de 3-H-Imipramina en cerebro (marcador serotoninérgico que ofrece una representación indirecta del estatus de los receptores 5-HT), especialmente en córtex prefrontal e hipotálamo.

El primer estudio en este campo fue llevado a cabo con soldados de la marina que habían sido retirados por tener un historial de agresiones repetidas, y mostró una correlación negativa entre los niveles de 5-HIAA en LCR y la historia de agresión (Brown y cols., 1979). A partir de entonces se realizaron numerosas investigaciones con diversas muestras de sujetos que ratificaron los resultados señalados en suicidas y personas con propensión al suicidio, sujetos con historia de conducta violenta o impulsiva, pirómanos e incendiarios impulsivos, agresores violentos con alteraciones de la personalidad, personas impulsivas con alta rabia e irritabilidad, niños con agresión impulsiva, alcohólicos violentos y psicópatas criminales. También se han observado dichos resultados en momentos de cólera intensa, en autolesiones y en crímenes impulsivos (Ayuso Gutiérrez, 1993; Mitsis y cols., 2000; Lee y Coccaro, 2001). Sin embargo, esta correlación inversa no ha sido descrita de forma unánime, posiblemente debido a la intensidad y naturaleza de la conducta agresiva. En primates no humanos, al igual que en humanos, los resultados son controvertidos. De esta forma, se ha descrito una correlación inversa entre la concentración de 5-HIAA en LCR y el historial de conductas agresivas impulsivas en algunas especies como los monos rhesus, pero no en otras como los monos ardilla (Miczek y cols., 2007).

La validez de los niveles de 5-HIAA en LCR, como indicador de la activación serotoninérgica central, ha sido cuestionada debido a la procedencia neuroanatómica precisa de esta sustancia. Las muestras de LCR extraídas mediante punción lumbar reflejan la actividad de diversas zonas cerebrales, pero particularmente de aquellas cercanas a los ventrículos cerebrales. La 5-HT ejerce funciones diferentes en esas zonas que en aquellas que están más distantes de los ventrículos. Sin embargo, se ha propuesto que esta medida se corresponde con la actividad serotoninérgica en el córtex prefrontal (Doudet y cols., 1995), una estructura fundamental en el control de impulsos en general y en el de la conducta impulsiva y/o agresiva en particular.

Además, se ha descrito menor nivel de prolactina en sangre en respuesta a la administración de d,1-fenfluramina (agonista 5-HT), manipulación que puede ser utilizada como un índice de la actividad serotoninérgica central. Las proyecciones de 5-HT hacia el hipotálamo hacen que segregue el factor de liberación, que actúa a nivel de hipófisis con la consiguiente liberación de prolactina en el flujo sanguíneo. La administración de fenfluramina (agonista 5-HT) en primates no humanos hizo que, dentro del mismo grupo social, los agresivos segregaran menor cantidad de prolactina que

los no violentos. En humanos se obtuvieron resultados similares, ya que se observó una relación inversa entre los niveles de prolactina en sangre, estimulados por la fenfluramina, y el comportamiento agresivo en pacientes con trastorno de personalidad antisocial, en personas que habían cometido intentos de suicidio, en alcohólicos violentos, en agresiones directas y verbales y en episodios de comportamiento hostil relatados por el propio paciente (Handelsman y cols., 1996; Coccaro y cols., 1997; Coccaro y cols., 1997). No obstante, al igual que en el caso de las concentraciones de 5-HIAA en LCR, los resultados de los estudios no son unánimes.

## **2.2. Microdiálisis «in vivo» en animales de laboratorio**

Los primeros estudios en cerebros post mórtem fueron llevados a cabo en ratones albino Swiss aislados, que incrementaron su agresión al ser confrontados con otros oponentes aislados y mostraron menores concentraciones de 5-HT y de 5-HIAA en diversas zonas del cerebro (Giacalone y cols., 1968). Sin embargo, gracias a los estudios de microdiálisis actuales, que analizan los tejidos vivos, se dispone de un conocimiento mucho más detallado sobre las fluctuaciones dinámicas de la 5-HT asociadas a la conducta agresiva. Estos estudios permiten monitorizar la actividad de la 5-HT en una región específica del cerebro mientras los animales experimentales se encuentran en reposo, en fase de preparación o de anticipación, están agrediendo o se recuperan de un encuentro agonístico. Los principales hallazgos han mostrado que, durante la iniciación de la agresión, la 5-HT cortical de una rata residente que ha sido confrontada con otra intrusa permanece inalterada. Sin embargo, hay una disminución de esta sustancia en el córtex prefrontal, pero no en el núcleo accumbens durante la agresión en sí misma, al finalizar ésta y en la fase de recuperación (Van Erp y Miczek, 2000). Las ratas residentes que regularmente son sometidas a encuentros agonísticos con intrusas en un momento concreto del día, sí muestran una disminución de la 5-HT en el núcleo accumbens el día que no tiene lugar la confrontación (Ferrari y cols., 2003), lo que indica que la anticipación de una lucha es suficiente para disminuir la concentración de 5-HT en esta estructura neural.

## **2.3. Estudios sobre síntesis serotoninérgica: dietas con o sin triptófano**

Diversas investigaciones han modificado los niveles de 5-HT a través de la manipulación de las dietas, tanto en animales como en humanos. En concreto, se han modificado las concentraciones de triptófano, aminoácido que aparece en diversos alimentos como las carnes, el jamón, las anchoas, el queso, los huevos, la leche, las almendras y los cereales, entre otros.

Los resultados de diversos estudios experimentales, ya clásicos, llevados a cabo en ratones, mostraron que las dietas sin triptófano producen un incremento de la conducta

agresiva (Kantak y cols., 1980), mientras que una dieta rica en triptófano la disminuye (Lasley y Thurmond, 1985). Los estudios en humanos han indicado que las dietas y bebidas ricas en triptófano producen sentimientos de bienestar en personas altamente agresivas, pero no han tenido efectos claros en bajos agresivos. En concreto, el aumento de la agresión tras omitir el triptófano de las dietas ha sido mostrado en voluntarios sanos sometidos a situaciones experimentales en las que se provocaba a los sujetos con un oponente ficticio al que podían infligir daños, administrar una descarga eléctrica o retirar un refuerzo económico (Cleare y Bond, 1995; Pihl y cols., 1995; Moeller y cols., 1996). Por el contrario, las bebidas y dietas sin triptófano han incrementado la hostilidad e irritabilidad y la agresión en personas altamente agresivas, pero no han producido efectos en los individuos poco agresivos (Bond y cols., 2001). Además, la disminución de los niveles de 5-HT por la reducción del triptófano en la dieta afectaría también al procesamiento de las expresiones faciales de ira. De hecho, se relacionó con alteraciones en la conectividad entre la amígdala y el córtex ventral cingulado anterior derecho y prefrontal ventro-lateral (Passamonti y cols., 2012).

Por todo ello, hay un efecto modulador en función del umbral para la agresión en humanos que no había sido identificado en roedores de laboratorio, ya que en este caso los altos agresivos son más susceptibles a los cambios serotoninérgicos.

### **3. RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS**

Aunque hay diversas familias de receptores de la serotonina, las de los receptores 5HT1 y 5HT2, que pertenecen a la superfamilia de proteínas G, han sido las fundamentalmente estudiadas por su papel en la regulación de la agresión y la violencia. Además, se ha analizado la función del transportador de la serotonina por su implicación en la regulación de estas conductas.

La familia de receptores 5-HT1 comprende las subfamilias 5-HT1A, 5-HT1B y 5-HT1D, y ha sido implicada en la modulación de varias conductas, que incluyen la sexual, la alimentaria, la autoadministración de sustancias adictivas, el sueño, la ansiedad, la depresión y la agresión. La densidad de receptores 5-HT1A es alta en los núcleos del Rafe, donde proporciona un *feedback* negativo a través de las sinapsis somatodendríticas, y en las regiones terminales de las proyecciones serotoninérgicas, donde actúan como heterorreceptores posinápticos. Por otro lado, hay dos grandes poblaciones de receptores 5-HT1B, una que actúa como autorreceptores posinápticos en los axones terminales y otra que lo hace como heterorreceptores posinápticos en neuronas no serotoninérgicas de áreas terminales. También hay receptores de esta subfamilia actuando como autorreceptores en los núcleos del Rafe (Miczek y cols., 2007). A continuación, se describen los principales hallazgos obtenidos respecto al papel de estos receptores, tanto en los estudios en animales como en el caso de los seres humanos.

### 3.1. Estudios en animales de laboratorio

A grandes rasgos, los estudios en roedores han mostrado que tanto la inhibición de la MAO-A como la administración de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la 5-HT (ISRS), como la fluoxetina, producen una disminución de la agresión. Además, la inhibición prenatal de la MAO produce un incremento notable de la conducta agresiva (Mejía y cols., 2002). Tal y como sucede con los efectos antidepresivos, los antiagresivos se producen tras un tratamiento prolongado (2-3 semanas). Ello sería debido a la neuroplasticidad, a través de la desensibilización de los receptores o de la remodelación sináptica. Además, la administración crónica de inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT restauraría la actividad metabólica del córtex prefrontal, disminuyendo de este modo los niveles de agresividad, la impulsividad y la regulación emocional (Bortolato y cols., 2013).

Los estudios farmacológicos han puesto de manifiesto que los fármacos agonistas específicos de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> [entre los que se encuentran el 8-hidroxi-N,N dipropil-2-aminotrolis (8-OH-DPT), la alnespirona y el S-15535] y los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> (como la eltoprazina) o del receptor 5-HT<sub>1B</sub> (como la anpirtolina) producen una disminución de la conducta agresiva en roedores, mientras que los antagonistas serotoninérgicos, como el metisergida, la incrementan (De Boer y cols., 2000; De Almeida y Miczek, 2002; Miczek y cols., 2002; Olivier, 2005; Olivier y Van Oorschot, 2005). Sin embargo, los mecanismos explicativos y lugares de acción precisos para los efectos antiagresivos de los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> no han sido todavía totalmente esclarecidos. Por otra parte, los agonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> (como el ketanserin) producen una supresión conductual general que, aunque incluye la conducta agresiva, no es específica de ésta (De Boer y cols., 1999; De Boer y cols., 2000).

Tal y como se ha comentado, la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (mediante la administración de eltoprazina o de otros agonistas específicos de estos receptores) reduce la conducta agresiva. Estos resultados son consistentes con el hecho de los ratones que muestran mayor nivel de agresión; aunque sea dentro de un rango considerado como normal, tienen mayor densidad de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en regiones cerebrales corticales y límbicas (Korte y cols., 1996). Diversos estudios llevados a cabo en ratones genéticamente agresivos y no agresivos, así como en ratas, diferenciadas en altos y bajos agresivos en función de su latencia de ataque en un encuentro agonístico, han mostrado que animales con alta agresión rasgo tienen una mayor sensibilidad de los receptores posinápticos 5-HT<sub>1A</sub>, lo que puede ser parcialmente debido a una regulación al alza compensatoria de una menor transmisión serotoninérgica basal. El efecto antiagresivo de los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> está mediado por los autorreceptores, ya que tras usar S-15535, un fármaco que actúa como agonista en los autorreceptores somatodendríticos 1A, pero como antagonista de los receptores posinápticos 1A, se ha encontrado una reducción de la conducta agresiva (Van der Vegt y cols., 2001). Por otro lado, los ratones *knockout*

para el gen de los receptores 5-HT1A son menos reactivos y agresivos, y más ansiosos que los controles *wild-type* (Zhuang y cols., 1999). Este resultado es consistente con la observación de un incremento de la densidad de receptores posinápticos 5-HT1A en zonas corticales y límbicas de ratones altamente agresivos. Sin embargo, estos datos no explican los conocidos efectos antiagresivos de agonistas 5-HT1A en roedores.

Los receptores 5-HT1B se distribuyen en un gran número de regiones cerebrales, incluyendo algunas relacionadas con la agresión, como los núcleos del Rafe, la sustancia gris periacueductal, el septum lateral y el hipocampo. Las técnicas de eliminación de genes han puesto de manifiesto que los genes que afectan directa o indirectamente a la concentración o al metabolismo de la 5-HT asumen un papel importante en la conducta agresiva. Los ratones *knockout* macho, para el gen del receptor 5-HT1B, son más agresivos (muestran ataques más rápidos, más intensos y más frecuentes) que los controles (*wild-type*) (Saudou y cols., 1994), mientras que las hembras lactantes con esta alteración atacan a los machos no conocidos más rápida y violentamente. Además, los primeros adquieren con mayor velocidad la autoadministración de cocaína e ingieren mayor cantidad de etanol que los controles, por lo que el receptor 5-HT1B también podría estar implicado en la conducta adictiva (Brunner y Hen, 1997; Lesch y Merschdorf, 2000). Estudios más actuales han relacionado el receptor 5-HT1B con la impulsividad más que con la agresión per se (Olivier y Van Oorschot, 2005). Por ello, aunque los receptores 5-HT1B desempeñan un papel importante en la regulación de la emoción (probablemente a través de su efecto modulador sobre la impulsividad), otros subtipos de receptores 5-HT adicionales también podrían contribuir al control de la conducta agresiva (Nelson y Trainor, 2007).

Otro receptor serotoninérgico importante en la regulación de la conducta agresiva en animales es el transportador de la 5-HT. En este sentido, los ISRS reducen la agresión en especies animales tan diversas como langostas, perros, monos, hámsteres y ratones. Los escasos estudios que han analizado los efectos de la administración repetida de ISRS han resaltado el papel fundamental de los niveles basales de agresión. En ratas, se ha observado que aquellas que en circunstancias normales no incrementaban la agresión, lo hacían tras una administración crónica de estas sustancias (Holmes y cols., 2002; Mitchell, 2005). Además, se ha descrito una disminución de la agresión y de la actividad locomotora en ratones *knockout* macho para el gen del transportador de la 5-HT (Holmes y cols., 2002), un efecto probablemente mediado por un desequilibrio en los receptores 5-HT1A y 5-HT1B. Aunque estos dos receptores controlen el tono serotoninérgico, probablemente contribuyen, de forma diferente en áreas cerebrales específicas, a los efectos inhibitorios posinápticos de la 5-HT sobre la agresión. En este sentido, la agresión producida por estimulación eléctrica del hipotálamo en ratas no se ve afectada por agonistas de los receptores 5-HT1A, pero disminuye de forma dosis-dependiente al tratamiento con agonistas específicos del receptor 5-HT1B (Olivier y Van Oorschot, 2005). Diversos estudios preclínicos sostienen que los receptores 5-HT3 mantienen una

relación compleja con el comportamiento agresivo en roedores (Bortolato y cols., 2013). En general, la administración de antagonistas de dicho receptor reduce los niveles de agresividad en ratas cuya variante genética es más agresiva (McKenzie-Quirk y cols., 2005; Cervantes y cols., 2010). Además, también reduce la agresión inducida por el alcohol y/o la cocaína en hámsters (Ricci y cols., 2004; McKenzie-Quirk y cols., 2005). Sin embargo, estudios anteriores habían mostrado que este receptor no parece estar relacionado con otros tipos de agresividad, como la inducida por el aislamiento, en roedores (White y cols., 1991; Sánchez y cols., 1993).

### **3.2. Investigación en humanos**

Los estudios farmacológicos en humanos han mostrado que los antidepresivos producen una disminución de la conducta agresiva. A modo de ejemplo, la buspirona (un agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>) favorece el control de la violencia en la demencia y en pacientes con daño cerebral, y es eficaz para el tratamiento del síndrome premenstrual que cursa con incremento de la hostilidad. Los ISRS como la fluoxetina y la fluvoxamina disminuyen la agresión en pacientes con daño orgánico y controlan la agresión en trastornos severos de la personalidad, pero, sobre todo, son efectivos cuando se administran en períodos prolongados (Knutson y cols., 1998; Swann, 2003). Otro ISRS, la paroxetina, disminuye las respuestas agresivas a la provocación en laboratorio en hombres con historia de conducta agresiva en la infancia u hombres agresivos que habían estado en prisión (Cherek y cols., 2002), aunque también se ha puesto de manifiesto que el consumo de este fármaco y otros ISRS podrían incrementar el riesgo de suicidio en niños y adolescentes (Spigset, 1999). A pesar de ello, estos fármacos tienen efectos beneficiosos en la mayoría de los pacientes, tal y como ha sido explicado en un metaanálisis en el que se incluyen numerosos estudios clínicos (Walsh y Dinan, 2001). Los casos en que se relata un incremento de la agresión y de la violencia ponen de manifiesto la existencia de diferencias individuales en respuesta a la administración de ISRS. Además, estas diferencias pueden relacionarse con la etiología de la conducta agresiva (por ejemplo, si se asocia a síntomas de otros trastornos como la esquizofrenia, la depresión o los trastornos de la personalidad) o con el genotipo de la persona (expresión del transportador de la serotonina). En general, se ha obtenido evidencia empírica suficiente para afirmar que los agonistas serotoninérgicos desempeñan un papel importante en el tratamiento y en la prevención de la conducta suicida (Van Heeringen, 2003).

Durante la década de los años noventa, se estudió una nueva clase de fármacos antiagresivos, los serenoides. Entre ellos, se encuentra la eltoprazina, y actúan como agonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>, reduciendo la conducta agresiva sin provocar efectos adversos severos o disminuir las relaciones sociales. Posteriormente, se ha puesto de manifiesto que hay una correlación negativa entre las

puntuaciones en una escala de historial de conductas agresivas y el potencial de unión de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en voluntarios tratados con WAY-100635, un antagonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Parsey y cols., 2002). Este hallazgo sustenta la idea de que los receptores 5-HT<sub>1A</sub> desempeñan un efecto inhibitorio en la agresión. Por otra parte, diversas investigaciones han puesto de manifiesto que el MDMA, o éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina), produce un daño notable en las neuronas serotoninérgicas que podría estar relacionado con el incremento de la impulsividad y con la búsqueda de sensaciones descrita en usuarios. Además, se ha observado menor nivel de 5-HIAA en el LCR de consumidores de MDMA (Ricaurte y McCann, 2001).

Diversas regiones del córtex prefrontal, como el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado anterior, están implicadas en la modulación y supresión de las conductas agresivas a través de la actuación de los receptores 5-HT<sub>2</sub>. De este modo, las deficiencias en la inervación serotoninérgica en estas regiones pueden llevar al desencadenamiento de conductas agresivas en situaciones de provocación (Siever, 2008). Respecto a esta subfamilia de receptores, cabe indicar que los estudios clínicos han mostrado que los neurolépticos atípicos con un efecto predominante sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> muestran eficacia antiagresiva (Krakowski y cols., 2006), mientras que los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> reducen la impulsividad (Winstanley y cols., 2004), lo que sugiere que estos dos subtipos de receptores tienen roles complementarios en la regulación de la agresión y la violencia humana. Los antagonistas del receptor 5-HT<sub>2A</sub> han mostrado ser efectivos en el tratamiento clínico de la conducta agresiva en niños, adolescentes, adultos de mediana edad y ancianos en cuadros diagnósticos que incluyen la esquizofrenia, el autismo, la demencia, la depresión y el trastorno por estrés postraumático (De Deyn y cols., 1999; Bitter y cols., 2005; Kratochvil y cols., 2005; LeBlanc y cols., 2005). En línea con estos resultados, la cantidad de receptores 5-HT<sub>2A</sub> en el córtex prefrontal orbitofrontal correlacionó positivamente con los niveles de agresividad en personas con trastorno explosivo intermitente (Rosell y cols., 2010). Tanto la investigación en animales como en humanos sostiene que la alta expresión del receptor 5-HT<sub>2</sub> en el córtex prefrontal se debería al papel esencial que éste desempeña en la comunicación entre esta estructura cerebral y la amígdala (Aznar y Klein, 2013).

Los estudios genéticos indican que el gen para el receptor 5-HT<sub>1B</sub> está relacionado con la conducta impulsiva y agresiva en individuos con trastorno de personalidad antisocial y en personas alcohólicas con explosiones intermitentes de violencia (Lappalainen y cols., 1998), así como con las conductas suicidas reiterativas (New y cols., 2001) y con las deficiencias de atención y problemas de conducta en niños. Además, se ha relacionado una variación del gen para el receptor 5-HT<sub>7</sub> con la impulsividad y agresión en alcohólicos violentos, y alteraciones o variaciones en los genes que regulan el triptófano hidroxilasa, la MAO-A y el transportador de la 5-HT con la impulsividad y la agresión en general (Lesch y Merschedorf, 2000). En hombres adultos sanos los niveles del transportador de la 5-HT correlacionaron positivamente con la



impulsividad, la agresividad y el abuso durante la infancia. Más específicamente, aquellos con mayor agresión impulsiva presentaron mayores niveles del transportador de la 5-HT en el tronco cerebral, pero menores a nivel cortical, prediciendo la concentración de este receptor la severidad del abuso durante la infancia (Rylands y cols., 2012). Por su parte, la conducta suicida ha sido relacionada con los polimorfismos genéticos implicados en el enzima triptófanohidroxilasa, en el transportador de la 5-HT y en los receptores 5-HT1B y 5-HT2A (Arango y cols., 2003). El significado funcional de todos estos polimorfismos está todavía por determinar.

A pesar de los prometedores resultados hallados en estudios preclínicos, los estudios con humanos apuntan a que los polimorfismos de los receptores 5-HT3A, 5-HT3B, 5-HT4 y 5-HT6 no desempeñan un rol relevante en las conductas suicidas (Mann y cols., 1996), al menos en pacientes con esquizofrenia (Polsinelli y cols., 2013; Souza y cols., 2011; Tsai y cols., 1999). Sin embargo, un polimorfismo del receptor 5-HT6 ha sido relacionado con el suicidio en pacientes que no padecen esta enfermedad (Azenha y cols., 2009; Okamura y cols., 2005). En pacientes deprimidos con historial de tentativas de suicidio se ha hallado una regulación al alza del receptor 5-HT4 en el córtex frontal y el núcleo caudado (Rosel y cols., 2004). Finalmente, aunque el papel del receptor 5-HT7 en la agresión y el suicidio no está totalmente dilucidado, un estudio preliminar destaca la implicación directa de este receptor en la modulación de la agresividad (Navarro y cols., 2004).

#### **4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN**

El desarrollo de la neuroimagen ha permitido avanzar en el conocimiento de la actividad y de los receptores de la 5-HT que guardan alguna relación con la agresión y la violencia. De hecho, se ha observado una activación reducida en las regiones orbital y ventromedial del córtex prefrontal tras la administración de d,1-fenfluramina en pacientes con trastorno de la personalidad agresivo-impulsivo (Siever y cols., 1999), con trastorno límite de la personalidad (Soloff y cols., 2000) y en personas deprimidas con historial de intentos de suicidio (Mann y cols., 1992). Además, pacientes con síndrome de descontrol episódico mostraron menor activación en el córtex orbitofrontal y en el córtex ventromedial adyacente que los sujetos control, aunque no se observaron diferencias en otras regiones del cerebro como el lóbulo parietal (Siever y cols., 1999). La respuesta metabólica de la glucosa a la administración de metaclorofenilpiperacina (agonista selectivo de los receptores 5-HT2C) es menor en pacientes con el síndrome de descontrol episódico, fundamentalmente en el hemisferio izquierdo (New y cols., 2007).

Los estudios con Tomografía por Emisión de Positrones han mostrado la actividad específica de algunos componentes del sistema serotoninérgico, como el receptor 5-HT2A y el transportador de la serotonina. Así, se ha descrito menor densidad del transportador de la 5-HT en el córtex cingulado de pacientes con trastorno de la



personalidad agresiva (Frankle y cols., 2005) y en el córtex cingulado anterior y orbitofrontal de personas agresivas (Siever, 2008). El receptor 5-HT<sub>2A</sub> es mayor en pacientes físicamente agresivos con trastornos de la personalidad (Soloff y cols., 2007). Sin embargo, otro estudio halló que hombres adultos sanos con alta agresividad impulsiva presentaron menores niveles de receptores 5-HT<sub>2A</sub> que aquellos con baja agresividad (Rylands y cols., 2012).

## **5. INTERACCIÓN DE LA SEROTONINA Y LOS ESTEROIDES SEXUALES**

Después del quinto día de vida intrauterina, y mediado por la acción de los esteroides sexuales, se produce un dimorfismo sexual en ratas, concretamente en los sistemas serotoninérgicos de zonas cerebrales específicas, que alcanza su expresión máxima en la vida adulta. El incremento de testosterona (T) en la fase tardía de la gestación y en el período neonatal temprano induce una menor liberación de 5-HT a nivel hipotalámico en el macho en comparación con la hembra. Se ha sugerido que la actividad serotoninérgica es mayor en hembras que en machos para proteger al Sistema Nervioso Central de la T, o, por el contrario, es menor en machos para permitir el efecto masculinizante máximo de la T (Ferrari y cols., 1999).

Las concentraciones de 5-HT son mayores en ratas hembra que en los machos, que muestran: una mayor sensibilidad a los efectos ansiolíticos de los agonistas 5-HT<sub>1A</sub>; una atenuación más rápida de las respuestas hipodérmica y adrenocortical a la estimulación repetida de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>; una menor respuesta de la prolactina a la 5-HT; un incremento de la 5-HT hipotalámica y del 5-HIAA a los 12 días de edad; mayor nivel de 5-HT y de 5-HIAA en cerebro adulto (hipotálamo anterior e hipocampo); un mayor número de fibras serotoninérgicas en los núcleos sexodimórficos del área preóptica, y una mayor disminución en la síntesis de 5-HT en el hipocampo tras la administración de agonistas serotoninérgicos. En humanos, los estudios de neuroimagen han indicado que las mujeres tienen menor síntesis de 5-HT y menor capacidad de unión del receptor 5-HT<sub>2</sub> en múltiples regiones cerebrales que los hombres (Zhuang y cols., 1999).

Tanto los andrógenos como los estrógenos modulan los efectos de los agonistas para los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> sobre la agresión en ratones macho CF-1 (Cologer-Clifford y cols., 1997; Cologer-Clifford y cols., 1999). La agresión inducida por estrógenos disminuyó mediante la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (agonistas específicos para ese receptor), mientras que la agresión inducida mediante andrógenos puede ser atenuada por medio de agonistas que actúan tanto sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> como sobre los receptores 5-HT<sub>1B</sub>. Estos efectos podrían ser explicados mediante dos mecanismos diversos: por un lado, los andrógenos y los estrógenos inducirían cambios en la densidad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>, y, por otro, los esteroides mediatizarían las alteraciones metabólicas de los fármacos serotoninérgicos (Nelson y Chiavegatto, 2001).

La administración hormonal de T y de estradiol incrementó la densidad de los lugares de unión del receptor 5-HT<sub>2A</sub> en el córtex frontal, cíngulo y olfatorio primario y en el núcleo *accumbens* de ratas macho y hembra adultas. Sin embargo, la administración de 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona, potente andrógeno no aromatizable, no produjo ningún efecto, lo que sugiere que la acción de la T depende de su conversión a estrógenos mediante la aromatasa. Ello explica, además, que los estrógenos, pero no la T o la 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona, incrementen la densidad de los lugares de unión para los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en el caudado y el putamen, estructuras cerebrales en las que hay poca aromatización (Sumner y Fink, 1998). A modo de conclusión, se puede afirmar que las hormonas sexuales esteroideas y la 5-HT interactúan a diversos niveles, influyendo en la probabilidad de desencadenar la agresión.

## **6. VARIABLES MODULADORAS. PRINCIPALES CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

A pesar de que la mayoría de estudios en animales han indicado que la 5-HT desempeña un papel inhibitorio en el control de la agresión y la violencia, estudios más recientes han descrito una relación positiva entre esta sustancia y el desencadenamiento de la agresión (Olivier, 2004; De Boer y Koolhaas, 2005). Esta divergencia en los resultados puede estar indicando la existencia de diferencias relevantes en el funcionamiento de la 5-HT en la agresión adaptativa en comparación con la agresión patológica. Ello se relacionaría con las diferencias descritas respecto al rol desempeñado por la 5-HT en la agresión tipo rasgo y en la tipo estado (Veenema y Neumann, 2007). La agresión tipo rasgo sería la considerada patológica y asociada o inducida por una reducción crónica de actividad serotoninérgica (Miczek y cols., 2002), mientras que la tipo estado sería adaptativa en numerosas ocasiones y se caracterizaría por un incremento de esta actividad (Van der Vegt y cols., 2003; Summers y cols., 2005).

Por otra parte, estos resultados contradictorios podrían ser parcialmente explicados por la implicación de dos receptores clave del sistema serotoninérgico en la agresión: los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>. Ambos receptores están ubicados tanto a nivel posináptico, donde tienen un efecto inhibitorio en las neuronas «diana», como presináptico, donde desempeñan el papel de autorreceptores e inhiben la liberación cerebral de 5-HT. La administración sistemática de agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> puede cambiar el nivel de agresión, pero no está suficientemente esclarecido si es debido a una activación del sistema serotoninérgico, y, por tanto, a un efecto posináptico, o a una inhibición de este sistema consecuencia de un efecto presináptico. Aunque la implicación del sistema serotoninérgico en la agresión es indiscutible en el momento actual, está todavía por precisar cuál sería su papel (Veenema y Neumann, 2007). Tal y como se ha comentado anteriormente, los estudios farmacológicos en animales han mostrado la implicación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> en la

conducta agresiva, pero no han confirmado la implicación del 5-HT<sub>2</sub>, mientras que los estudios genéticos han confirmado la implicación del receptor 5-HT<sub>1B</sub>. Por todo ello, quedan abiertas algunas cuestiones para futuras investigaciones, como evaluar de forma sistemática la conducta agresiva de ratones *knockout* de otros subtipos de receptores serotoninérgicos, discriminar entre los efectos pre y posinápticos y conocer las interacciones entre distintos tipos de receptores de la 5-HT que subyacen a la agresión. El continuo descubrimiento de otros subtipos de receptores 5-HT enfatiza la idea de que son necesarias futuras investigaciones para clarificar el papel específico de cada receptor y de las interacciones entre ellos en la agresión. Además, el desarrollo de otros agonistas y antagonistas específicos de los receptores 5-HT contribuirá definitivamente a la comprensión de los mecanismos neuroquímicos que subyacen a la agresión (Nelson y Trainor, 2007). En este sentido, futuros estudios neuroquímicos moleculares podrían identificar nuevos componentes del sistema serotoninérgico que estén directa o indirectamente implicados en la regulación de la conducta agresiva.

Los núcleos mediales y dorsales del Rafe constituyen importantes lugares de acción en los que la 5-HT y otros neurotransmisores pueden interaccionar e influir en el control de la conducta agresiva. De este modo, la 5-HT se ve influida por las catecolaminas a través de las proyecciones noradrenérgicas provenientes del *locus coeruleus* y las dopaminérgicas que proceden del área tegmental ventral. También se puede ver modulada por la acción del GABA, que puede disminuir la concentración de 5-HT a través de sus proyecciones procedentes del hipotálamo y otras estructuras cerebrales. Los cambios en la 5-HT pueden representar una vía de acción común a través de la cual otros neurotransmisores pueden influir en la agresión y la violencia. Además, tal y como se ha comentado, la 5-HT puede interactuar con otros neurotransmisores, como la dopamina o la acetilcolina, y con otras hormonas o sustancias químicas de diversa índole, como la T o el óxido nítrico.

Otra variable moduladora en animales es la dominancia, ya que la experiencia de lucha modifica los niveles de 5-HT. De esta forma, el ganador del primer encuentro agonístico libera dos veces más cantidad de 5-HT en la amígdala que un ratón que no tiene experiencia de lucha. Con la victoria reiterada disminuye la respuesta de la 5-HT, ya que se ha mostrado que los niveles de 5-HT en el córtex prefrontal permanecen estables en la rata residente durante el momento del ataque a un intruso, para descender al final del mismo, cuando la propiedad de la jaula queda marcada y la rata se dedica al autoaseo, llegando a su nivel más bajo una hora después del enfrentamiento. Sin embargo, los niveles de 5-HT se incrementan en el intruso desde el primer momento en que se ve amenazado y se mantienen elevados incluso si se separa al animal mediante una pantalla de plástico. En primates no humanos, los subordinados muestran menores niveles de 5-HT en plasma que sus superiores, pero si el subordinado comienza a ascender en el escalafón social, sus niveles de 5-HT también lo hacen (Niehoff, 2000).

Respecto a las investigaciones llevadas a cabo en seres humanos, se ha indicado que

los pacientes impulsivos y agresivos muestran respuestas metabólicas amortiguadas a la administración de una sustancia que incrementa la 5-HT (d,1-fenfluramina) en el área ventromedial del córtex prefrontal (Siever y cols., 1999). Por ello, sujetos con diferentes diagnósticos caracterizados por impulsividad, y en ocasiones por agresión, fueron caracterizados por un pobre nivel de metabolización de la 5-HT. Sin embargo, aunque la violencia es frecuentemente acompañada por impulsividad, esta última no es una condición necesaria para que aparezca la primera. Por ello, la polémica (y fruto de controversias) separación entre impulsividad y agresividad tendría que ser clarificada con el fin de eliminar posibles factores confundentes. En otro estudio se ha sugerido que la agresividad impulsiva patológica podría estar relacionada con una menor inervación serotoninérgica en el córtex cingulado anterior, región cerebral que desempeña un importante papel en la regulación del afecto (Frankle y cols., 2005).

A la vista de los resultados obtenidos en humanos, se puede concluir que la agresión relacionada con el déficit de la 5-HT no es la fría y premeditada característica del psicópata antisocial, sino la reacción exagerada que se produce como un reflejo automático en el impulsivo. En un trabajo de metaanálisis, se han descrito menores niveles de 5-HIAA en sujetos agresivos antisociales (Moore y cols., 2002). Esta relación se ve modulada por la edad de los sujetos (la asociación es mayor en menores de 30 años), pero no por el género, el objetivo de la violencia (hacia personas o contra la propiedad), la historia previa de suicidio o el abuso de alcohol. Algunas limitaciones de los estudios sobre 5-HT y agresión en humanos son que se han utilizado distintos índices de actividad serotoninérgica y diferentes cuestionarios para evaluar la agresión. Además, las muestras han sido heterogéneas en cuanto a edad, género y alteración, no se ha diferenciado si la agresión iba dirigida hacia personas o hacia la propiedad y se han empleado indistintamente la agresión impulsiva y la instrumental.

A lo largo de este capítulo se han presentado los estudios que analizan diversos receptores de la 5-HT como posibles dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos antiagresivos. El desarrollo de estos fármacos no permitiría tratar todos los tipos de violencia, puesto que presentan un alto grado de especificidad. Además, existen diferentes variables moduladoras de la violencia, como el consumo de sustancias psicoactivas, las distintas estructuras cerebrales en la que se encuentran los receptores o los factores contextuales. Por tanto, se hace necesaria investigación adicional y hay que interpretar con cautela los resultados obtenidos hasta el momento, ya que su descontextualizarían mermaría la comprensión de la violencia.

---

## REFERENCIAS

- Arango, V., Huang, Y. Y., Underwood, M. D. y Mann, J. J. (2003). Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *Journal of Psychiatric Research*, 37(5), 375-386.
- Ayuso Gutiérrez, J. L. (1993). Función serotoninérgica y conducta agresivoimpulsiva. *Acta Psiquiátrica y*

- Psicológica de América Latina*, 40, 56-62.
- Azenha, D., Alves, M., Matos, R., Santa, J. F., Silva, B., Cordeiro, C., ... Ambrósio, A. M. (2009). Male specific association between the 5-HT<sub>6</sub> gene 267C/T SNP and suicide in the Portuguese population. *Neuroscience Letters*, 466, 128-130.
- Aznar, S. y Klein, A. B. (2013). Regulating prefrontal cortex activation: an emerging role for the 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptor in the modulation of emotion-based actions? *Molecular Neurobiology*, 48(3), 841-853.
- Bortolato, M., Pivac, N., Muck Seler, D., Nikolac Perkovic, M., Pessia, M. y Di Giovanni, G. (2013). The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*, 236, 160-185.
- Bitter, I., Czobor, P., Dossenbach, M. y Völvka, J. (2005). Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: A prospective naturalistic study (IC-SOHO). *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 20(5-6), 403-408.
- Bond, A. J., Wingrove, J. y Critchlow, D. G. (2001). Tryptophan depletion increases aggression in women during the premenstrual phase. *Psychopharmacology*, 156(4), 477-480.
- Brown, G. L., Goodwin, F. K., Ballenger, J. C., Goyer, P. F. y Major, L. F. (1979). Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*, 1(2), 131-139.
- Brunner, D. y Hen, R. (1997). Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 836, 81-105.
- Cervantes, M. C., Biggs, E. A. y Delville, Y. (2010). Differential responses to serotonin receptor ligands in an impulsive-aggressive phenotype. *Behavioral Neuroscience*, 124, 455-469.
- Cherek, D. R., Lane, S. D., Pietras, C. J. y Steinberg, J. L. (2002). Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology*, 159(3), 266-274.
- Cleare, A. J. y Bond, A. J. (1995). The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioural aggression in normal male subjects. *Psychopharmacology*, 118(1), 72-81.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Cooper, T. B. y Hauger, R. L. (1997). Central serotonin activity and aggression: Inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 154(10), 1430-1435.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Trestman, R. L., Gabriel, S. M., Cooper, T. B. y Siever, L. J. (1997). Serotonin function in human subjects: Intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness. *Psychiatry Research*, 73(1-2), 1-14.
- Cologer-Clifford, A., Simon, N. G., Lu, S. F. y Smoluk, S. A. (1997). Serotonin agonist-induced decreases in intermale aggression are dependent on brain region and receptor subtype. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 58(2), 425-430.
- Cologer-Clifford, A., Simon, N. G., Richter, M. L., Smoluk, S. A. y Lu, S. (1999). Androgens and estrogens modulate 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> agonist effects on aggression. *Physiology & Behavior*, 65(4-5), 823-828.
- De Almeida, R. M. y Miczek, K. A. (2002). Aggression escalated by social instigation or by discontinuation of reinforcement («frustration») in mice: Inhibition by anpirtoline: A 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 27(2), 171-181.
- De Boer, S. F. y Koolhaas, J. M. (2005). 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonists and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *European Journal of Pharmacology*, 526(1-3), 125-139.
- De Boer, S. F., Lesourd, M., Mocaer, E. y Koolhaas, J. M. (1999). Selective antiaggressive effects of alnespirone in resident-intruder test are mediated via 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptors: A comparative pharmacological study with 8-hydroxy-2-dipropylaminotetralin, ipsapirone, buspirone, eltoprazine, and WAY-100635. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 288(3), 1125-1133.
- De Boer, S. F., Lesourd, M., Mocaer, E. y Koolhaas, J. M. (2000). Somatodendritic 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors mediate the anti-aggressive actions of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists in rats: An ethopharmacological study with S-15535, alnespirone, and WAY-100635. *Neuropsychopharmacology*, 23(1), 20-33.
- De Deyn, P. P., Rabheru, K., Rasmussen, A., Bocksberger, J. P., Dautzenberg, P. L., Eriksson, S. y Lawlor, B. A. (1999). A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*, 53(5), 946-955.
- Doudet, D., Hommer, D., Higley, J. D., Andreason, P. J., Moneman, R., Suomi, S. J. y cols. (1995). Cerebral glucose metabolism, CSF 5-HIAA levels, and aggressive behavior in rhesus monkeys. *The American Journal of Psychiatry*, 152(12), 1782-1787.
- Ferrari, P. F., Lowther, S., Tidbury, H., Greengrass, P., Wilson, C. A. y Horton, R. W. (1999). The influence of

- gender and age on neonatal rat hypothalamic 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 19(6), 775-784.
- Ferrari, P. F., Van Erp, A. M., Tornatzky, W. y Miczek, K. A. (2003). Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 17(2), 371-378.
- Frankle, W. G., Lombardo, I., New, A. S., Goodman, M., Talbot, P. S., Huang, Y. y cols. (2005). Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: A positron emission study with [<sup>11</sup>C]McN 5652. *The American Journal of Psychiatry*, 162(5), 915-923.
- Giacalone, E., Tansella, M., Valzelli, L. y Garattini, S. (1968). Brain serotonin metabolism in isolated aggressive mice. *Biochemical Pharmacology*, 17(7), 1315-1327.
- Handelsman, L., Holloway, K., Kahn, R. S., Sturiano, C., Rinaldi, P. J., Bernstein, D. P., ... Cooper, T. B. (1996). Hostility is associated with a low prolactin response to meta-chlorophenylpiperazine in abstinent alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 20(5), 824-829.
- Holmes, A., Murphy, D. L. y Crawley, J. N. (2002). Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter. *Psychopharmacology*, 161(2), 160-167.
- Kantak, K. M., Hegstrand, L. R. y Eichelman, B. (1980). Dietary tryptophan modulation and aggressive behavior in mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 12(5), 675-679.
- Knutson, B., Wolkowitz, O. M., Cole, S. W., Chan, T., Moore, E. A., Johnson, R. C., ... Reus, V. I. (1998). Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *The American Journal of Psychiatry*, 155(3), 373-379.
- Korte, S. M., Meijer, O. C., De Kloet, E. R., Buwalda, B., Keijser, J., Sluyter, F., ... Bohus, B. (1996). Enhanced 5-HT<sub>1A</sub> receptor expression in forebrain regions of aggressive house mice. *Brain Research*, 736(1-2), 338-343.
- Krakowski, M. I., Czobor, P., Citrome, L., Bark, N. y Cooper, T. B. (2006). Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(6), 622-629.
- Kratochvil, C. J., Findling, R. L., McDougle, C. J., Scahill, L. y Hamarman, S. (2005). Pharmacological management of agitation and aggression in an adolescent with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(8), 829-832.
- Lappalainen, J., Long, J. C., Eggert, M., Ozaki, N., Robin, R. W., Brown, G. L., ... Goldman, D. (1998). Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT<sub>1B</sub> receptor gene in 2 populations. *Archives of General Psychiatry*, 55(11), 989-994.
- Lasley, S. M. y Thurmond, J. B. (1985). Interaction of dietary tryptophan and social isolation on territorial aggression, motor activity, and neurochemistry in mice. *Psychopharmacology*, 87(3), 313-321.
- LeBlanc, J. C., Binder, C. E., Armenteros, J. L., Aman, M. G., Wang, J. S., Hew, H. y Kusumakar, V. (2005). Risperidone reduces aggression in boys with a disruptive behaviour disorder and below average intelligence quotient: Analysis of two placebo-controlled randomized trials. *International Clinical Psychopharmacology*, 20(5), 275-283.
- Lee, R. y Coccaro, E. (2001). The neuropsychopharmacology of criminality and aggression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46(1), 35-44.
- Lesch, K. P. y Merschedorf, U. (2000). Impulsivity, aggression, and serotonin: A molecular psychobiological perspective. *Behavioral Sciences & the Law*, 18(5), 581-604.
- Mann, J. J., McBride, P. A., Brown, R. P., Linnoila, M., Leon, A. C., DeMeo, M., ... Stanley, M. (1992). Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Archives of General Psychiatry*, 49(6), 442-446.
- Mann, J. J., Arango, V., Henteloff, R. A., Lagattuta, T. F. y Wong, D. T. (1996). Serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor binding kinetics in the cortex of suicide victims are normal. *Journal of Neural Transmission*, 103(1-2), 165-171.
- McKenzie-Quirk, S. D., Girasa, K. A., Allan, A. M. y Miczek, K. A. (2005). 5-HT<sub>3</sub> receptors, alcohol and aggressive behavior in mice. *Behavioural Pharmacology*, 16, 163-169.
- Mejia, J. M., Ervin, F. R., Baker, G. B. y Palmour, R. M. (2002). Monoamine oxidase inhibition during brain development induces pathological aggressive behavior in mice. *Biological Psychiatry*, 52(8), 811-821.
- Miczek, K. A., Faccidomo, S. P., Fish, E. W. y De Bold, J. F. (2007). *Neurochemistry and molecular neurobiology of aggressive behavior*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Miczek, K. A., De Almeida, R. M., Kravitz, E. A., Rissman, E. F., De Boer, S. F. y Raine, A. (2007). Neurobiology of escalated aggression and violence. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(44), 11803-11806.
- Miczek, K. A., Fish, E. W., De Bold, J. F. y De Almeida, R. M. (2002). Social and neural determinants of

- aggressive behavior: Pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology*, 163(3-4), 434-458.
- Mitchell, P. J. (2005). Antidepressant treatment and rodent aggressive behaviour. *European Journal of Pharmacology*, 526(1-3), 147-162.
- Mitsis, E. M., Halperin, J. M. y Newcorn, J. H. (2000). Serotonin and aggression in children. *Current Psychiatry Reports*, 2(2), 95-101.
- Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Swann, A. C., Collins, D., Davis, C. M. y Cherek, D. R. (1996). Tryptophan depletion and aggressive responding in healthy males. *Psychopharmacology*, 126(2), 97-103.
- Moore, T. M., Scarpa, A. y Raine, A. (2002). A meta-analysis of serotonin metabolite 5-HIAA and antisocial behavior. *Aggressive Behavior*, 28, 299-316.
- Moya-Albiol, L. (2004). The neuronal foundations of human violence. [Bases neurales de la violencia humana.] *Revista de Neurología*, 38(11), 1067-1075.
- Navarro, J. F., Ibáñez, M. y Luna, G. (2004). Behavioral profile of SB 269970, a selective 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist, in social encounters between male mice. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 7, 515-518.
- Nelson, R. J. y Chiavegatto, S. (2001). Molecular basis of aggression. *Trends in Neurosciences*, 24(12), 713-719.
- Nelson, R. J. y Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(7), 536-546.
- New, A. S., Gelernter, J., Goodman, M., Mitropoulou, V., Koenigsberg, H., Silverman, J., ... Siever, L. J. (2001). Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biological Psychiatry*, 50(1), 62-65.
- New, A. S., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Goodman, M., Mitelman, S. A., Newmark, R., ... Siever, L. J. (2007). Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1629-1640.
- Niehoff, D. (2000). *Biología de la violencia*. Barcelona: Ariel.
- Okamura, K., Shirakawa, O., Nishiguchi, N., Ono, H., Nushida, H., Ueno, Y. y Maeda, K. (2005). Lack of an association between 5-HT receptor gene polymorphisms and suicide victims. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 345-349.
- Olivier, B. (2004). Serotonin and aggression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036, 382-392.
- Olivier, B. (2005). Serotonergic mechanisms in aggression. *Novartis Foundation Symposium*, 268, 171-183; discussion 183-189, 242-253.
- Olivier, B. y Van Oorschot, R. (2005). 5-HT<sub>1B</sub> receptors and aggression: A review. *European Journal of Pharmacology*, 526(1-3), 207-217.
- Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Simpson, N. R., Ogden, R. T., Van Heertum, R., Arango, V. y Mann, J. J. (2002). Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. *Brain Research*, 954(2), 173-182.
- Passamonti, L., Crockett, M. J., Apergis-Schoute, A. M., Clark, L., Rowe, J. B., Calder, A. J. y Robbins, T. W. (2012). Effects of acute tryptophan depletion on prefrontal-amygdala connectivity while viewing facial signals of aggression. *Biological Psychiatry*, 71(1), 36-43.
- Pihl, R. O., Young, S. N., Harden, P., Plotnick, S., Chamberlain, B. y Ervin, F. R. (1995). Acute effect of altered tryptophan levels and alcohol on aggression in normal human males. *Psychopharmacology*, 119(4), 353-360.
- Polsinelli, G., Zai, C. C., Strauss, J., Kennedy, J. L. y De Luca, V. (2013). Association and CpG SNP analysis of HTR4 polymorphisms with suicidal behavior in subjects with schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 120(2), 253-258.
- Ricaurte, G. A. y McCann, U. D. (2001). Experimental studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDA, «ecstasy») and its potential to damage brain serotonin neurons. *Neurotoxicity Research*, 3(1), 85-99.
- Ricci, L. A., Grimed, J. M. y Melloni, R. H. Jr. (2004). Serotonin type 3 receptors modulate the aggression-stimulating effect of adolescent cocaine exposure in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Behavioral Neuroscience*, 118, 1097-1110.
- Rosel, P., Arranz, B., Urretavizcaya, M., Oros, M., San, L. y Navarro, M. A. (2004). Altered 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>4</sub> postsynaptic receptors and their intracellular signalling systems IP<sub>3</sub> and cAMP in brains from depressed violent suicide victims. *Neuropsychobiology*, 49, 189-195.
- Rosell, D. R., Thompson, J. L., Slifstein, M., Xu, X., Frankle, W. G., New, A. S., ... Siever, L. J. (2010). Increased serotonin 2A receptor availability in the orbitofrontal cortex of physically aggressive personality disordered patients. *Biological Psychiatry*, 67(12), 1154-1162.
- Rylands, A. J., Hinz, R., Jones, M., Holmes, S. E., Feldmann, M., Brown, G., ... Talbot, P. S. (2012). Pre- and postsynaptic serotonergic differences in males with extreme levels of impulsive aggression without callous unemotional traits: a positron emission tomography study using (11)C-DASB and (11)C-MDL100907.

- Biological Psychiatry*, 72(12), 1004-1011.
- Sánchez, C., Arnt, J., Hyttel, J. y Moltzen, E. K. (1993). The role of serotonergic mechanisms in inhibition of isolation-induced aggression in male mice. *Psychopharmacology*, 110, 53-59.
- Saudou, F., Amara, D. A., Dierich, A., LeMeur, M., Ramboz, S., Segu, L., ... Hen, R. (1994). Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science*, 265(5180), 1875-1878.
- Siever, L. J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *The American Journal of Psychiatry*, 165(4), 429-442.
- Siever, L. J., Buchsbaum, M. S., New, A. S., Spiegel-Cohen, J., Wei, T., Hazlett, E. A., ... Mitropoulou, V. (1999). d,l-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology*, 20(5), 413-423.
- Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Greer, P. J., Constantine, D. y Kelly, T. M. (2000). A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 47(6), 540-547.
- Soloff, P. H., Price, J. C., Meltzer, C. C., Fabio, A., Frank, G. K. y Kaye, W. H. (2007). 5HT2A receptor binding is increased in borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 62(6), 580-587.
- Souza, R. P., De Luca, V., Manchia, M. y Kennedy, J. L. (2011). Are serotonin 3A and 3B receptor genes associated with suicidal behavior in schizophrenia subjects? *Neuroscience Letters*, 489, 137-141.
- Spigset, O. (1999). Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: Reports from a spontaneous reporting system. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 20(3), 277-287.
- Sumner, B. E. y Fink, G. (1998). Testosterone as well as estrogen increases serotonin2A receptor mRNA and binding site densities in the male rat brain. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 59(2), 205-214.
- Summers, C. H., Korzan, W. J., Lukkes, J. L., Watt, M. J., Forster, G. L., Overli, O., ... Greenberg, N. (2005). Does serotonin influence aggression? comparing regional activity before and during social interaction. *Physiological and Biochemical Zoology*, 78(5), 679-694.
- Swann, A. C. (2003). Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(4), 26-35.
- Tsai, S. J., Chiu, H. J., Wang, Y. C. y Hong, C. J. (1999). Association study of serotonin-6 receptor variant (C267T) with schizophrenia and aggressive behavior. *Neuroscience Letters*, 271, 135-137.
- Van der Vegt, B. J., De Boer, S. F., Buwalda, B., De Ruiter, A. J., De Jong, J. G. y Koolhaas, J. M. (2001). Enhanced sensitivity of postsynaptic serotonin-1A receptors in rats and mice with high trait aggression. *Physiology & Behavior*, 74(1-2), 205-211.
- Van der Vegt, B. J., Lieuwes, N., Van de Wall, E. H., Kato, K., Moya-Albiol, L., Martínez-Sanchís, S., ... Koolhaas, J. M. (2003). Activation of serotonergic neurotransmission during the performance of aggressive behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, 117(4), 667-674.
- Van Erp, A. M. y Miczek, K. A. (2000). Aggressive behavior, increased accumbal dopamine, and decreased cortical serotonin in rats. *The Journal of Neuroscience*, 20(24), 9320-9325.
- Van Heeringen, K. (2003). The neurobiology of suicide and suicidality. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48(5), 292-300.
- Veenema, A. H. y Neumann, I. D. (2007). Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping: A comparative study in mouse and rat selection lines. *Brain, Behavior and Evolution*, 70(4), 274-285.
- Walsh, M. T. y Dinan, T. G. (2001). Selective serotonin reuptake inhibitors and violence: A review of the available evidence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104(2), 84-91.
- White, S. M., Kucharik, R. F. y Moyer, J. A. (1991). Effects of serotonergic agents on isolation-induced aggression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39, 729-736.
- Winstanley, C. A., Theobald, D. E., Dalley, J. W., Glennon, J. C. y Robbins, T. W. (2004). 5-HT2A and 5-HT2C receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: Interactions with global 5-HT depletion. *Psychopharmacology*, 176(3-4), 376-385.
- Zhuang, X., Gross, C., Santarelli, L., Compan, V., Trillat, A. C. y Hen, R. (1999). Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors. *Neuropsychopharmacology*, 21(2), 52-60.



# 7

## **Rol de las catecolaminas en la agresión y en la violencia**

LUIS MOYA ALBIOL  
ÁNGEL ROMERO MARTÍNEZ

### **1. INTRODUCCIÓN**

Una vez analizado el rol de la serotonina como principal neurotransmisor implicado en la agresión y en la violencia, el objetivo de este capítulo es ofrecer información actualizada y concreta sobre la relación entre las catecolaminas y estas conductas, tanto a través de los datos obtenidos en los estudios con animales de laboratorio como con los llevados a cabo en humanos. Todo ello con la finalidad de acotar uno de los factores implicados en la regulación de la agresión (como es la neuroquímica), ya que es un planteamiento adecuado que permite, en último término, ir encadenando factores y llegar a una comprensión holística del fenómeno.

Para ello, se comenzará resumiendo los principales hallazgos sobre la adrenalina y la noradrenalina, tanto en los estudios que se han centrado en analizar los niveles de estas sustancias en relación con la agresión como en las investigaciones centradas en el análisis de los receptores alfa y beta adrenérgicos y su relación e implicación en la violencia.

Posteriormente, se resumirán los principales hallazgos sobre el rol de la dopamina en la agresión, incluyendo las aportaciones de los estudios genéticos y las investigaciones con agonistas y antagonistas dopaminérgicos como las anfetaminas y los neurolépticos, y se analizarán las interacciones de los niveles de esta sustancia y los de serotonina y sus implicaciones sobre la conducta agresiva.

### **2. NORADRENALINA Y ADRENALINA: SU IMPLICACIÓN EN LA AGRESIÓN Y LA VIOLENCIA**

Las catecolaminas se sintetizan a partir de la tirosina, que, mediante la acción del enzima tirosina hidroxilasa, se convierte en L-Dopa, la cual, a su vez, es transformada en dopamina por la acción de la dopa decarboxilasa. En último término, la dopamina es transformada en noradrenalina por la acción de la dopamina B-hidroxilasa. Aunque no hay unanimidad sobre el papel de las catecolaminas en la conducta agresiva, en general

se considera que la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina participarían como activadores de la agresión. Además, una baja actividad de los dos principales enzimas implicados en el catabolismo de estas sustancias en el cerebro, la COMT (catecol-O-metiltransferasa) y la MAO-A (monoaminooxidasa A), produce un incremento de la agresión, tanto en roedores como en humanos (Volavka y cols., 2004).

La noradrenalina afecta a la conducta agresiva a tres niveles diferentes: hormonal, autónomo y central (Haller y cols., 1998). A través del Sistema Endocrino, preparando al metabolismo para la lucha o la huida; mediante el Sistema Nervioso Autónomo, estableciendo una reacción autónoma apropiada, y a través del Sistema Nervioso Central noradrenérgico, influyendo en la preparación del animal, ya que produce el cambio de atención hacia estímulos socialmente relevantes, el incremento de la función olfativa, la disminución de la sensibilidad al dolor y el incremento de la memoria. Los encuentros agonísticos son, generalmente, percibidos como estresantes, pudiendo desencadenar un incremento de la activación. Los incrementos en la actividad de la noradrenalina en el *locus coeruleus* y en el córtex se producen cuando los individuos centran su atención en un acontecimiento importante, por lo que no son específicos de las interacciones agonísticas. De hecho, la mera observación de una lucha es suficiente para producir un incremento de la noradrenalina en el córtex de ratones, por lo que esta sustancia es de especial relevancia para la activación en general. Las fluctuaciones en los niveles de las catecolaminas y de la dopamina en el hipocampo y la amígdala estarían relacionadas con la mayor propensión al comportamiento agresivo en roedores (Patki y cols., 2015).

## **2.1. Niveles de noradrenalina y agresión**

Las situaciones que aumentan la activación van acompañadas, en general, de altos niveles de noradrenalina, tanto a nivel central como periférico. Aunque no se ha establecido una relación consistente entre la noradrenalina y la agresión, las manipulaciones farmacológicas de los niveles de noradrenalina o de receptores noradrenérgicos específicos indican que esta sustancia facilita la agresión (Nelson y Trainor, 2007). Los estudios con animales indicaron que la administración cerebral de noradrenalina disminuía el umbral para el ataque defensivo provocado mediante estimulación eléctrica, y que cuanto mayor era la cantidad de noradrenalina inyectada menor corriente eléctrica se necesitaba para provocar la conducta defensiva (Siegel y cols., 1997). Los efectos más específicos se refieren a que una ligera activación del sistema noradrenérgico central estimula la agresión y la lucha ante el conflicto, mientras que una fuerte activación produce el efecto contrario. Este efecto bifásico puede permitir al animal enfrentarse o evitar el conflicto, dependiendo de la fuerza del desafío social.

La administración intraventricular de 6-hidroxidopamina (neurotoxina que produce una destrucción selectiva de neuronas catecolaminérgicas) en el cerebro de ratas disminuyó los niveles de noradrenalina pero no los de dopamina. A su vez, el cambio en

estos niveles se asoció con mayor agresividad en comparación con aquellas ratas en las que no se administró la sustancia (Comai y cols., 2012a).

Los estudios correlacionales no han sido consistentes, ya que se ha descrito tanto correlaciones positivas como negativas, como la falta de ellas entre la conducta agresiva y los niveles de noradrenalina en cerebro o en líquido cefalorraquídeo (LCR) (Miczek y cols., 2007). Por ello, han sido los estudios de manipulación genética los que han ofrecido resultados más consistentes, ya que se ha observado incrementos en los niveles de noradrenalina y de la agresión en ratones *knockout* para el gen del transportador de la noradrenalina (Haller y cols., 2002), para el de la MAO-A (Cases y cols., 1995) o para el de la COMT (Gogos y cols., 1998). Además, el papel de la noradrenalina en la agresión ha sido confirmado en ratones *knockout* para el gen de la dopamina-beta-hidroxilasa, ya que no podían producir noradrenalina y mostraban una reducción de la agresión junto a alteraciones de la memoria social, aunque las respuestas de ansiedad eran normales (Marino y cols., 2005).

Por otra parte, los tratamientos antidepresivos que incrementan las concentraciones de noradrenalina a nivel extracelular mediante una inhibición del transportador de este neurotransmisor o de la MAO-A tienen, en general, efectos inhibitorios sobre la agresión.

## **2.2. Receptores implicados: alfa y beta-adrenérgicos**

Se ha formulado, además, una hipótesis sobre las funciones de los diferentes tipos de receptores adrenérgicos en el control de la agresión, de forma que los subtipos de receptores alfa y beta-adrenérgicos contribuyen de forma diversa a las conductas agresivas. De este modo, en roedores, la estimulación de los receptores adrenérgicos posinápticos alfa-2 es la responsable del inicio y mantenimiento de la agresión, e indispensable para la misma, mientras que la de los receptores adrenérgicos beta controla la adaptabilidad de la respuesta agresiva. Así, por ejemplo, sintonizaría la conducta agresiva a la intensidad del desafío social, lo que puede ser dependiente de la secreción de corticosterona inducida por la noradrenalina (Haller y cols., 1998).

Los antagonistas beta-adrenérgicos, como el propranolol, reducen la conducta agresiva tanto en animales de laboratorio como en pacientes psiquiátricos crónicos y en pacientes con daño cerebral, lo que sugiere que la noradrenalina facilita la activación y la conducta agresiva hostil a través de este receptor. Sin embargo, el efecto antiagresivo puede ir acompañado de una disminución de la actividad motora debido a los efectos sedantes del bloqueo del receptor beta (Bell y Hobson, 1993). Además, el propranolol, el pindolol y otros antagonistas beta-adrenérgicos se unen a los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y antagonizan los efectos antiagresivos de diversos fármacos, como, por ejemplo, el 8-OH-DPTA (Sánchez y cols., 1996). Diversos estudios científicos apoyan esta hipótesis puesto que la administración de otros beta-bloqueantes en pacientes esquizofrénicos o con diversos daños cerebrales con alta hostilidad también redujo sus altos niveles de hostilidad y/o

agresividad. No obstante, la disminución de la hostilidad no se ha descrito en todos los pacientes, ya que algunos han mostrado cierto grado de resistencia. Además, tal y como se ha mencionado anteriormente, dichas sustancias también actuarían sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Comai y cols., 2012a). Por todo ello, tal y como se verá más adelante, la modulación de la neurotransmisión de la serotonina podría ser un mecanismo a través del cual los fármacos beta-bloqueadores afectan a la agresión.

La administración de clonidina, que bloquea los receptores adrenérgicos alfa-2, ha sido empleada para reducir la elevada agitación y agresividad que presentan ciertos pacientes psiquiátricos (Comai y cols., 2012a). Sin embargo, la contribución de los receptores alfa-2 a la agresión es más complicada, ya que tanto los agonistas como los antagonistas adrenérgicos de este receptor provocan la misma respuesta conductual: dosis bajas incrementan la agresión y dosis altas la disminuyen. Estos resultados podrían estar reflejando el dinamismo de la activación de los receptores alfa-2 pre y posinápticos (Haller y Kruk, 2006). Los estudios genéticos en ratones confirman el papel inhibitorio sobre la agresión de estos receptores. Así, ratones *knockout* para el gen de la síntesis de los receptores alfa-2C atacaron al intruso mucho más rápido que los ratones *wild-type*, mientras que los ratones a los que se manipuló el gen para que tuviese una mayor expresión mostraron el comportamiento opuesto (Sallinen y cols., 1998). Tal y como se ha comentado anteriormente, el efecto principal de este receptor es la iniciación del ataque, ya que, una vez la lucha ha comenzado, el ataque se produce igualmente.

Los fármacos que disminuyen las respuestas adrenérgicas, como los agonistas alfa-2 y los antagonistas beta-adrenérgicos, se emplean en el tratamiento de niños con conducta agresiva inducida por una alta activación. Estos resultados sugieren que la noradrenalina puede regular las conductas agresivas a través de los efectos facilitadores de los receptores beta-adrenérgicos o mediante los efectos inhibitorios de los receptores alfa-adrenérgicos. En cualquier caso, la medición de los niveles basales de noradrenalina no difiere de forma consistente entre individuos con o sin historia previa de agresión, lo que sugiere que el efecto más claro de este neurotransmisor tendría lugar en el momento que la lucha ha comenzado, posiblemente determinando si un individuo concreto luchará o huirá. Además, la experiencia previa de derrota o victoria es un factor importante a tener en cuenta, ya que la activación del *locus coeruleus* está fuertemente influida por las experiencias sociales pasadas (Kollack-Walker y cols., 1997).

### **3. DOPAMINA Y VIOLENCIA**

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que para que se produzca la conducta agresiva las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales tienen que estar intactas. Además, estas neuronas contribuyen a otras conductas motivadas como la alimentaria, la sexual, la maternal o el consumo de drogas (Nelson y Trainor, 2007). La información que implica el sistema dopaminérgico en los mecanismos neurobiológicos de

la conducta agresiva, fundamentalmente en algunas formas intensas de agresión, tanto en animales como en humanos, procede de tres fuentes fundamentales: los estudios con neurolépticos, las investigaciones de modelos preclínicos llevados a cabo en roedores y gatos y los estudios sobre los efectos del abuso de sustancias ilegales (Miczek y cols., 2007).

Respecto a los estudios con neurolépticos, hay que señalar que el análisis de los mecanismos neurales a través de los cuales los neurolépticos disminuyen la conducta agresiva indica que el receptor dopaminérgico D2 es el objetivo prioritario de las intervenciones antiagresivas eficaces (Humble y Berk, 2003). Tal y como se ha comentado, las investigaciones con modelos animales establecen, como prerrequisito para que tenga lugar tanto el inicio como la ejecución de las conductas ofensiva y defensiva, que la actividad dopaminérgica permanezca intacta (Miczek y cols., 2002). Por último, la violencia intensa ha sido relacionada con el consumo de sustancias ilegales, pero esa asociación se refiere primordialmente al tráfico y al comercio violento de las drogas, y sólo se ha relacionado indirectamente con la acción de la cocaína y las anfetaminas sobre la dopamina cerebral. Un examen cuidadoso de los datos no permite establecer una relación causal directa entre el consumo de esas sustancias y la violencia en humanos (Hoaken y Stewart, 2003). Los trabajos de laboratorio que han administrado dosis graduales de anfetaminas a voluntarios sanos no han observado el incremento de actos violentos que ha sido descrito en los estudios clínicos con grupos de adictos que consumen grandes cantidades de estas sustancias.

### **3.1. Estudios genéticos sobre dopamina, agresión y violencia**

Los estudios genéticos sobre dopamina y agresión se han centrado fundamentalmente en el gen del transportador de la dopamina (DAT) y en los genes que codifican las enzimas COMT y MAO-A. La asociación entre polimorfismos en el DAT y la conducta agresiva incrementada ha sido observada en diferentes grupos de pacientes, tanto en niños (Young y cols., 2002) como en adultos (Chen y cols., 2005). Para el DAT, los ratones *knockout* tienden a incrementar la conducta agonística hacia los coespecíficos (Rodríguez y cols., 2004), por lo que se puede argumentar que el incremento de la dopamina en las sinapsis contribuye a la intensificación de la agresión y la violencia. La interrupción de la actividad del transportador de la dopamina reduce la resolución temporal y espacial de la neurotransmisión dopaminérgica, y lleva a un incremento de la concentración extracelular de dopamina y a una reducción de los receptores D1 y D2 en el estriado. Para el DAT, la disminución de los receptores D1 y D2, junto con el incremento de la agresión en ratones *knockout*, es «sorprendente», ya que los antagonistas de estos receptores disminuyen la agresión. Por ello, se ha hipotetizado que la dopamina tiene efectos diferentes sobre la agresión durante el desarrollo que en adultos (Nelson y Trainor, 2007). Además, tras identificarse dos formas isomórficas del receptor

D2, denominadas D2L (la forma larga) y D2S (la forma corta), se ha observado que, para el gen de la forma D2L del receptor D2, los machos *knockout* muestran menor nivel de agresión que ratones *wild-type* (Vukhac y cols., 2001).

Las investigaciones en humanos han mostrado que los agresores con historia previa de victimización en la infancia presentan en mayor medida el alelo DRD2 (A1) que los que no tienen un historial de victimización (Vaske y cols., 2011). Además, la presencia de un polimorfismo específico del receptor de la dopamina DRD4 se asoció exclusivamente a un mayor riesgo de delincuencia, hostilidad y búsqueda de sensaciones en adolescentes rusos, específicamente en los hombres (Dmitrieva y cols., 2011).

Los ratones *knockout* macho, tanto para el gen de la COMT como para el de la MAO-A, muestran un incremento de su conducta agresiva (Cases y cols., 1995; Gogos y cols., 1998). En relación con ello, se ha descrito un incremento de la conducta agresiva en pacientes con una mutación que reduce la actividad de la MAO-A (Brunner y cols., 1993), y se ha asociado un polimorfismo específico en el gen de la COMT y el incremento de la conducta agresiva y de la violencia en hombres esquizofrénicos (Kotler y cols., 1999). Más recientemente se ha determinado un polimorfismo en la COMT denominado Ala72Ser, que podría estar relacionado con los comportamientos homicidas en personas con esquizofrenia (Soyka, 2011). Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos enzimas están implicados en la degradación de diversos neurotransmisores, por lo que no se puede implicar específicamente a la dopamina en los resultados de estos estudios. Además, la interpretación de las diferencias conductuales asociadas a mutaciones o alteraciones genéticas tiene que considerar que el desarrollo de los individuos puede verse alterado, de forma que hay otras diferencias fisiológicas que son consecuencia de efectos compensatorios del desequilibrio en los niveles de neurotransmisores durante el desarrollo.

### **3.2. Agonistas y antagonistas dopaminérgicos: ¿qué efecto ejercen en la agresión?**

Los estudios en roedores han mostrado que la alimentación con suplementos de L-tirosina y la administración de agonistas dopaminérgicos como la apomorfina (agonista no selectivo de los receptores dopaminérgicos D1 y D2) inducen agresividad e incremento de la conducta agresiva en ratones y ratas de laboratorio, mientras que los antagonistas de los receptores D1 y D2 producen una disminución de la amenaza y el ataque en machos (De Almeida y cols., 2005). Otro receptor dopaminérgico que ha sido recientemente estudiado en relación con la agresión es el receptor D3, pero se han observado efectos antiagresivos tras la administración tanto de agonistas como de antagonistas, por lo que su papel todavía no ha sido suficientemente esclarecido. Además, estudios actuales están analizando el papel de otros receptores dopaminérgicos específicos.



### 3.2.1. Anfetaminas, cocaína y agresión

Las anfetaminas y la apomorfina son agonistas dopaminérgicos no selectivos e indirectos, ya que actúan facilitando la liberación de dopamina y/o inhibiendo su recaptación y metabolismo. Estas sustancias producen un incremento de la irritabilidad, la hostilidad y la conducta agresiva, pudiendo llegar, tras su administración prolongada, a un cuadro denominado «psicosis anfetamínica». Por otro lado, otro agonista dopaminérgico, la cocaína, puede provocar efectos adversos, entre los que se encuentran un incremento de la intranquilidad y la irritabilidad. De este modo, su administración incrementa la concentración de monoaminas en el espacio sináptico en diferentes regiones del córtex prefrontal y del sistema límbico (estructuras cerebrales que desempeñan un papel fundamental en la regulación del comportamiento y de las emociones). Además, la serotonina podría ser un buen mediador de la expresión de la violencia en consumidores habituales de cocaína (Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2015). De hecho, aquellos más violentos se caracterizan por presentar alteraciones tanto en los transportadores como en los receptores postsinápticos de la serotonina. En línea con estos resultados, niños de ambos géneros expuestos prenatalmente a cocaína presentaron niveles más altos de noradrenalina y sus precursores, así como descensos en los metabolitos de la dopamina en LCR (Mayes y cols., 1998; Needleman y cols., 1993).

Los estudios en roedores indican que la administración de dosis bajas de anfetaminas o de apomorfina puede incrementar la conducta agresiva de ratones aislados o de ratas provocadas, mientras que dosis altas de anfetaminas incrementan las reacciones defensivas a la administración de descargas eléctricas o a los ataques de oponentes agresivos. En monos y ratones con amplia experiencia de encuentros agonísticos, las anfetaminas interrumpen el patrón de interacciones sociales y agresivas. Además, el tratamiento crónico con estas sustancias puede tener efectos diversos a la exposición aguda o subcrónica. Todos estos datos sugieren que la dopamina desempeña un papel importante en los mecanismos neurobiológicos de la conducta agresiva a diversos niveles, ya que incrementan las tendencias agresivas, desorganizan los patrones típicos y ritualizados de agresión en diversas especies, intensifican los actos agresivos estereotipados y prolongan las actividades agresivas. Los cambios en la frecuencia, la intensidad, la duración y el patrón de la conducta agresiva como resultado de la estimulación dopaminérgica son paralelos a aquellos observados en muchas otras conductas motivadas, como la conducta alimentaria, el balance hídrico, la conducta sexual o el consumo de drogas. Por ello, la dopamina desempeña un rol importante en las conductas motivadas, entre las que se encuentra la agresión.

### 3.2.2. Neurolépticos como fármacos antiagresivos

Los estudios farmacológicos en humanos muestran que los neurolépticos típicos o

tradicionales como la clorpromazina y el haloperidol han sido empleados durante décadas como la primera elección en el tratamiento de los síntomas agresivos agudos en pacientes esquizofrénicos (De Almeida y cols., 2005; Comai y cols., 2012b). Otros fármacos, como la risperidona y la olanzapina (antagonistas serotonín-dopaminérgicos de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub>) y el zuclopentixol (antagonista específico de los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>), pueden ser considerados como alternativas. Cuando la agresión es persistente, la clozapina, que afecta a nueve receptores para neurotransmisores (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, alfa 1, H<sub>1</sub> y M<sub>2</sub>), parece mostrar los mejores resultados (Brieden y cols., 2002; Briken y cols., 2002; Comai y cols., 2012; Fazel y cols., 2014). En la actualidad, algunos neurolépticos atípicos, como la risperidona, la olanzapina y la clozapina, han mostrado ser más efectivos y producir menor número de efectos secundarios en el tratamiento de reducción de la conducta agresiva en personas con esquizofrenia (Bitter y cols., 2005; Volavka y cols., 2004). En este sentido, una de las poblaciones en la que los neurolépticos atípicos han mostrado ser más efectivos es en niños y adolescentes (Findling y cols., 2005; Patel y cols., 2005). Empleando una perspectiva totalmente diferente, esta población puede ser tratada con agonistas dopaminérgicos, como las anfetaminas y el metilfenidato, para reducir los arrebatos agresivos asociados con el déficit de atención con hiperactividad (Connor y cols., 2002; Hazell y Stuart, 2003).

Además, algunos neurolépticos pueden ser efectivos en el tratamiento de la agresión impulsiva en personas con trastorno límite de la personalidad (Friedel, 2004). En otro estudio, se ha puesto de manifiesto la existencia de una asociación entre los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> y la rabia o agresión (Dougherty y cols., 2006). Sin embargo, son los antagonistas del receptor D<sub>2</sub>, como el haloperidol y otros neurolépticos atípicos, los que han mostrado reducir con mayor eficacia la agresión relacionada con un elevado arousal. En este sentido, el efecto de la activación de los receptores D<sub>2</sub> en la agresión parece estar mediado por cambios en el *arousal* o en la respuesta de estrés (Miczek y cols., 2003). Por ello, el haloperidol tiene efectos sedantes y produce alteraciones de la conducta motora, lo que hace que, junto a otros antagonistas del receptor D<sub>2</sub>, no sean fármacos «atractivos» para el tratamiento de la agresión a largo plazo.

#### **4. NIVELES DE DOPAMINA Y SU RELACIÓN CON LA SEROTONINA**

Las acciones de los agonistas y antagonistas específicos de los receptores dopaminérgicos dependen de la regulación al alza o a la baja de estos receptores, procesos que están regulados por el flujo de impulsos en las vías dopaminérgicas que aparece como consecuencia de la conducta agresiva. Los estudios posmortem mostraron la existencia de niveles incrementados de dopamina en el córtex frontal y el estriado ventral de ratones tras haber tenido conductas ofensivas y defensivas (Haney y cols., 1990; Puglisi-Allegra y Cabib, 1990). Además, los análisis de microdiálisis que estudian el



cerebro «in vivo» han llevado a cabo mediciones de la dopamina en tiempo real en ratas, y han mostrado un incremento de este neurotransmisor a nivel extracelular en estructuras corticolímbicas, concretamente en el núcleo *accumbens* (fundamentalmente en la defensa) y en el córtex prefrontal (particularmente en la ofensa) (Van Erp y Miczek, 2000). También se produce una remodelación progresiva del sistema dopaminérgico a partir de la experiencia, ya que los ratones con una única experiencia de derrota mostraron una disminución de la liberación de DA en la amígdala, mientras que una única experiencia de victoria la incrementó tanto en esta estructura cerebral como en el núcleo *accumbens* (Haney y cols., 1990). Tras episodios agresivos reiterados en intervalos regulares, los cambios neuroadaptativos en dopamina en núcleo *accumbens* son más evidentes. De este modo, como respuesta anticipatoria a un encuentro agonístico próximo y cercano, se produce un aumento en este neurotransmisor que persiste aunque no se produzca la habitual confrontación (Ferrari y cols., 2003). Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la liberación dopaminérgica en la anticipación, preparación y predicción de un individuo para un encuentro agresivo, y relacionan esta sustancia con la agresión de tipo instrumental.

Los estudios correlacionales en humanos apuntan hacia una correlación positiva entre la agresión impulsiva y la concentración de ácido homovalínico (AHV), un metabolito de la dopamina, en el LCR en la mayoría de estudios (Linnoila y cols., 1983). No obstante, se han observado concentraciones bajas de AHV en el LCR de pacientes con historia de ideas suicidas, y de sujetos sanos con historia de agresión u hostilidad manifiesta. Para argumentar estos hallazgos se han sugerido dos explicaciones: por un lado, se ha señalado que como las concentraciones de AHV en LCR están altamente correlacionadas con las de 5-HIAA en LCR, las reducciones en las primeras pueden ser un reflejo de una alteración primaria en el 5-HIAA en LCR, y, por otro, se ha indicado que la reducción de la concentración de HVA en LCR está asociada a un incremento de la transmisión dopaminérgica secundario al desarrollo de supersensibilidad de los receptores (Coccaro y cols., 1997).

Una de las vías serotoninérgicas parte del rafe dorsal y alcanza el área tegmental ventral y la sustancia negra. Los estudios farmacológicos han mostrado que este *input* serotoninérgico puede ser modulado por la actividad mesencefálica de la dopamina, que, a su vez, altera la liberación telencefálica de esta sustancia (Nocjar y cols., 2002; Pehek y cols., 2001). Ello sugiere la existencia de la una modulación serotoninérgica en los procesos motores y motivacionales de la conducta agresiva relacionados con la dopamina.

## **5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO**

A grandes rasgos, las catecolaminas desempeñan un rol activador en la conducta agresiva, tanto en diversas especies animales como en el caso de los seres humanos. Sin

embargo, estos resultados no han sido observados de forma consistente, e incluso en el caso de la noradrenalina se ha llegado a postular la posible existencia de un efecto bifásico según el cual una ligera activación estimularía la agresión, mientras que una activación fuerte produciría un efecto inhibitorio sobre ésta. A todo ello habría que añadir la relevancia de los diferentes tipos de receptores adrenérgicos, ya que los receptores alfa-2 se relacionarían con el inicio y mantenimiento de la agresión, mientras que los receptores beta controlarían la adaptabilidad de la respuesta agresiva a cada situación particular. No obstante, cabe destacar que la administración de betabloqueantes no disminuiría necesariamente la agresividad en todos los pacientes, sino que algunos de ellos presentarían un cierto grado de resistencia al tratamiento. Por tanto, a la hora de diseñar dianas terapéuticas sería necesario contemplar tanto su efecto sobre estos receptores como la interacción de éstos con receptores de otras sustancias como la serotonina.

A raíz de todo lo expuesto, se puede concluir que aunque la dopamina es necesaria para una adecuada expresión de la conducta agresiva, está todavía por esclarecer cuál es el papel concreto de esta sustancia y de sus receptores en la modulación de la misma. El bloqueo de los receptores D2 puede reducir el *arousal* o la respuesta de estrés, que podría a su vez disminuir la agresión relacionada con un *arousal* incrementado. En este sentido, los fármacos como la risperidona (antagonista de los receptores D2) son efectivos para reducir esos tipos de agresión en humanos. Además, recientes hallazgos genéticos han mostrado que, junto a los receptores D1 y D2 de la dopamina, el receptor D4 podría ser una buena diana terapéutica en las poblaciones más violentas.

Los estudios genéticos llevados fundamentalmente a cabo en ratones *knockout*, pero también en humanos, han mostrado como relevantes para la conducta agresiva los genes del transportador de la dopamina y los de las enzimas COMT y MAO-A. Mientras los agonistas dopaminérgicos como las anfetaminas inducen agresividad, irritabilidad y hostilidad, e incrementan la conducta agresiva, los antagonistas de estas sustancias, como los neurolépticos, producen una disminución e incluso una inhibición de estos estados y/o conductas.

Además, tal y como se ha comentado, la 5-HT puede interactuar tanto con la noradrenalina como con la dopamina, modulando sus efectos y afectando, en último término, al comportamiento agresivo. A todo ello habría que añadir la interacción de estas sustancias con otros neurotransmisores, hormonas y sustancias químicas de diversa índole, como el GABA, la testosterona o el óxido nítrico.

Para finalizar, cabe resaltar el hecho cada vez más patente de que es difícil establecer una relación causal y unidireccional entre una sustancia concreta y una conducta. En realidad, cualquier conducta analizada (en este caso la conducta agresiva) se ve modulada por multitud de factores en interacción. Es, por tanto, fundamental evitar el reduccionismo y el localizacionismo a la hora de interpretar estos resultados. En este sentido, un complejo sistema neural formado por diversas estructuras cerebrales que

interactúan a través de la acción de diversos sistemas de neurotransmisión, junto a la acción de diversas hormonas, genes, factores inmunológicos y factores sociales e individuales, tendrían una relación bidireccional y dinámica con la conducta agresiva. Por ello, no sólo determinados niveles o estados de todos los factores señalados pueden alterar el comportamiento agresivo, sino que este último puede modificar y modular a todos los factores implicados.

Teniendo en cuenta la complejidad del modelo propuesto, y sin olvidar la perspectiva multifactorial en la que se situaría la conducta agresiva, resulta de notable importancia analizar el papel de cada uno de los factores implicados sobre la conducta agresiva. Ello permite analizar, paso a paso cada uno de estos factores, llegando hasta un nivel molecular, con el fin último de integrar toda la información, pero conociendo en detalle el rol de cada sustancia, estructura cerebral o factor relacionado. Desde esta perspectiva, este capítulo resulta de vital trascendencia, ya que permite, de forma rápida y sencilla, entender la vinculación de las catecolaminas con la conducta agresiva, y, por extensión, con la violencia.

---

## REFERENCIAS

- Bell, R. y Hobson, H. (1993). Effects of (-)-pindolol and SDZ 216-525 on social and agonistic behavior in mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 46, 873-880.
- Bitter, I., Czobor, P., Dossentbach, M. y Volavka, J. (2005). Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: A prospective naturalistic study (IC-SOHO). *European Psychiatry*, 20, 403-408.
- Brieden, T., Ujeyl, M. y Naber, D. (2002). Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*, 35, 83-89.
- Briken, P., Nika, E., Krausz, M. y Naber, D. (2002). Atypical neuroleptics in the treatment of aggression and hostility in schizophrenic patients. [Atypische Neuroleptika in der Behandlung von Aggressivität und Feindseligkeit bei schizophrenen Patienten.] *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 70, 139-144.
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H. y Van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262, 578-580.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., ... De Meyer, E. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 268, 1763-1766.
- Chen, T. J., Blum, K., Mathews, D., Fisher, L., Schnautz, N., Braverman, E. R., ... Comings, D. E. (2005). Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of «super normal controls» in psychiatric genetic research of complex behavioral disorders. *Medical Hypotheses*, 65, 703-707.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Trestman, R. L., Gabriel, S. M., Cooper, T. B. y Siever, L. J. (1997). Serotonin function in human subjects: Intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness. *Psychiatry Research*, 73, 1-14.
- Comai, S., Tau, M. y Gobbi, G. (2012a). The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 1: neurobiology. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(1), 83-94.
- Comai, S., Tau, M., Pavlovic, Z. y Gobbi, G. (2012b). The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 2: clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(2), 237-260.
- Connor, D. F., Glatt, S. J., López, I. D., Jackson, D. y Melloni, R. H. Jr. (2002). Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 253-261.
- De Almeida, R. M., Ferrari, P. F., Parmigiani, S. y Miczek, K. A. (2005). Escalated aggressive behavior:

- Dopamine, serotonin and GABA. *European Journal of Pharmacology*, 526, 51-64.
- Dmitrieva, J., Chen, C., Greenberger, E., Ogunseitan, O. y Ding, Y. C. (2011). Gender-specific expression of the DRD4 gene on adolescent delinquency, anger and thrill seeking. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(1), 82-89.
- Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Ottowitz, W. E., Livni, E., Alpert, N. M., Rauch, S. L., ... Fischman, A. J. (2006). Decreased striatal D1 binding as measured using PET and [<sup>11</sup>C]SCH 23,390 in patients with major depression with anger attacks. *Depression and Anxiety*, 23, 175-177.
- Fazel, S., Zetterqvist, J., Larsson, H., Långström, N. y Lichtenstein, P. (2014). Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *Lancet*, 384(9949), 1206-14.
- Ferrari, P. F., Van Erp, A. M., Tornatzky, W. y Miczek, K. A. (2003). Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 17, 371-378.
- Findling, R. L., Steiner, H. y Weller, E. B. (2005). Use of antipsychotics in children and adolescents. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 29-40.
- Friedel, R. O. (2004). Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: A hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1029-1039.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D. y Karayiorgou, M. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 9991-9996.
- Haller, J., Bakos, N., Rodriguiz, R. M., Caron, M. G., Wetsel, W. C. y Liposits, Z. (2002). Behavioral responses to social stress in noradrenaline transporter knockout mice: Effects on social behavior and depression. *Brain Research Bulletin*, 58, 279-284.
- Haller, J. y Kruk, M. R. (2006). Normal and abnormal aggression: Human disorders and novel laboratory models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 292-303.
- Haller, J., Makara, G. B. y Kruk, M. R. (1998). Catecholaminergic involvement in the control of aggression: Hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22, 85-97.
- Haney, M., Noda, K., Kream, R. y Miczek, K. A. (1990). Regional serotonin and dopamine activity: sensitivity to amphetamine and aggressive behavior in mice. *Aggressive Behavior*, 16, 259-270.
- Hazell, P. L. y Stuart, J. E. (2003). A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 886-894.
- Hoaken, P. N. y Stewart, S. H. (2003). Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addictive Behaviors*, 28, 1533-1554.
- Humble, F. y Berk, M. (2003). Pharmacological management of aggression and violence. *Human Psychopharmacology*, 18, 423-436.
- Kollack-Walker, S., Watson, S. J. y Akil, H. (1997). Social stress in hamsters: Defeat activates specific neurocircuits within the brain. *The Journal of Neuroscience*, 17, 8842-8855.
- Kotler, M., Barak, P., Cohen, H., Averbuch, I. E., Grinshpoon, A., Gritsenko, I. y cols. (1999). Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 628-633.
- Linnoila, M., Virkkunen, M., Scheinin, M., Nuutila, A., Rimon, R. y Goodwin, F. K. (1983). Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sciences*, 33, 2609-2614.
- Marino, M. D., Bourdelat-Parks, B. N., Cameron Liles, L. y Weinschenker, D. (2005). Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice. *Behavioural Brain Research*, 161, 197-203.
- Mayes, L. C., Grillon, C., Granger, R. y Schottenfeld, R. (1998). Regulation of arousal and attention in preschool children exposed to cocaine prenatally. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 846, 126-143.
- Miczek, K. A., Faccidomo, S. P., Fish, E. W. y De Bold, J. F. (2007). Neurochemistry and molecular neurobiology of aggressive behavior. En J. Blaustein (ed.), *Behavioral neurochemistry, neuroendocrinology and molecular neurobiology* (285-336). Nueva York: Springer.
- Miczek, K. A., Fish, E. W. y De Bold, J. F. (2003). Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Hormones and Behavior*, 44, 242-257.
- Miczek, K. A., Fish, E. W., De Bold, J. F. y De Almeida, R. M. (2002). Social and neural determinants of aggressive behavior: Pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology*, 163, 434-458.
- Needlman, R., Zuckerman, B., Anderson, G. M., Mirochnick, M. y Cohen, D. J. (1993). Cerebrospinal fluid

- monoamine precursors and metabolites in human neonates following in utero cocaine exposure: a preliminary study. *Pediatrics*, 92(1), 55-60.
- Nelson, R. J. y Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8, 536-546.
- Nocjar, C., Roth, B. L. y Pehek, E. A. (2002). Localization of 5-HT(2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience*, 111, 163-176.
- Patel, N. C., Crismon, M. L., Hoagwood, K. y Jensen, P. S. (2005). Unanswered questions regarding atypical antipsychotic use in aggressive children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15, 270-284.
- Patki, G., Atrooz, F., Alkadhi, I., Solanki, N. y Salim, S. (2015). High aggression in rats is associated with elevated stress, anxiety-like behavior, and altered catecholamine content in the brain. *Neuroscience Letters*, 584, 308-313.
- Pehek, E. A., McFarlane, H. G., Maguschak, K., Price, B. y Pluto, C. P. (2001). M100,907, a selective 5-HT(2A) antagonist, attenuates dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Brain Research*, 888, 51-59.
- Puglisi-Allegra, S. y Cabib, S. (1990). Effects of defeat experiences on dopamine metabolism in different brain areas of the mouse. *Aggressive Behavior*, 16, 271-284.
- Rodriguez, R. M., Chu, R., Caron, M. G. y Wetsel, W. C. (2004). Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice. *Behavioural Brain Research*, 148, 185-198.
- Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (2015). Déficiéts neuropsicológicos asociados a la relación entre abuso de cocaína y violencia: mecanismos neuronales facilitadores. *Adicciones*, 27(1), 64-74.
- Sallinen, J., Haapalinna, A., Viitamaa, T., Kobilka, B. K. y Scheinin, M. (1998). Adrenergic alpha2C-receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18, 3035-3042.
- Sánchez, C., Arnt, J. y Moltzen, E. K. (1996). The antiaggressive potency of (-)-penbutolol involves both 5-HT1A and 5-HT1B receptors and beta-adrenoceptors. *European Journal of Pharmacology*, 297, 1-8.
- Siegel, A., Schubert, K. L. y Shaikh, M. B. (1997). Neurotransmitters regulating defensive rage behavior in the cat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21, 733-742.
- Soyka, M. (2011). Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 913-920.
- Van Erp, A. M. y Miczek, K. A. (2000). Aggressive behavior, increased accumbal dopamine, and decreased cortical serotonin in rats. *The Journal of Neuroscience*, 20, 9320-9325.
- Vaske, J., Wright, J. P. y Beaver, K. M. (2011). A dopamine gene (DRD2) distinguishes between offenders who have and have not been violently victimized. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology*, 55(2), 251-267.
- Volavka, J., Czobor, P., Nolan, K., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., ... Lieberman, J. A. (2004). Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 225-228.
- Vukhac, K. L., Sankoorikal, E. B. y Wang, Y. (2001). Dopamine D2L receptor-and age-related reduction in offensive aggression. *Neuroreport*, 12, 1035-1038.
- Young, S. E., Smolen, A., Corley, R. P., Krauter, K. S., DeFries, J. C., Crowley, T. J. y Hewitt, J. K. (2002). Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 144-149.

# 8

## **GABA, otras sustancias químicas y agresión**

LUIS MOYA ALBIOL  
ÁNGEL ROMERO MARTÍNEZ

### **1. INTRODUCCIÓN**

Una vez descrita la relevancia de la serotonina y de las catecolaminas por su implicación en la violencia, el presente capítulo pretende ofrecer una visión general de otras sustancias implicadas en la regulación de esta conducta. No se trata de llevar a cabo una revisión exhaustiva de las investigaciones sobre todas las sustancias neuroquímicas relacionadas, sino, más bien, de recopilar los principales hallazgos obtenidos en los últimos años. Para ello, se describirán tanto los estudios sobre GABA, glutamato y violencia como aquellos que analizan otras sustancias que guardan relación con esta conducta, entre las que se encuentran la acetilcolina, el óxido nítrico, la histamina, la sustancia P y otros neuropéptidos, como la vasopresina, la oxitocina, los opioides endógenos y los ácidos grasos.

### **2. GABA Y GLUTAMATO**

A la hora de abordar la relación entre el GABA y el glutamato y la violencia, analizaremos en primer lugar la hipótesis del equilibrio entre ambos aminoácidos. Tras ello, describiremos los principales centros neurales relacionados con la violencia que están inervados por vías glutamatérgicas y gabaérgicas. A continuación, ofreceremos una visión general de los estudios sobre receptores específicos de estas sustancias. Finalizaremos el apartado con el análisis de la relación entre glutamato y GABA a nivel cortical.

#### **2.1. Equilibrio entre los aminoácidos excitatorios e inhibitorios**

Gran parte de las transmisiones sinápticas en el Sistema Nervioso Central están moduladas por los efectos excitatorios e inhibitorios de los aminoácidos. Cada vez se cuenta con mayor información acerca del papel de estas sustancias y de los mecanismos por los que actúan en la conducta agresiva y violenta. Basándose en los modelos de acción celular, las primeras hipótesis se limitaron a extrapolar los efectos excitatorios

generales del glutamato e inhibitorios del GABA a la conducta agresiva (Mandel y cols., 1979). Este acercamiento se encuadraba en la hipótesis del «descontrol límbico» de la agresión, según la cual la expresión de la conducta agresiva es el resultado de un desequilibrio entre la excitación glutamatérgica y la inhibición del GABA (Monroe, 1978). A nivel clínico, este desequilibrio es evidente en el caso de pacientes con epilepsia temporal, quienes tienen explosiones incontrolables de violencia mientras dura el episodio. En cualquier caso, se desconoce si los ataques en sí mismos son los mecanismos causales de la conducta agresiva (Marsh y Krauss, 2000).

Los modelos animales de trastornos en los que se producen ataques, como son los casos de gatos o ratas expuestos a estimulación eléctrica repetida en la amígdala o en el hipocampo, o a la administración de una neurotoxina, muestran la existencia de un incremento de la reactividad emocional y de las respuestas agresivas defensivas. La activación neural incrementada debida a la estimulación repetida parece exagerar las respuestas a los estímulos amenazantes, más que causar conductas agresivas estereotipadas o indiscriminadas. En este sentido, bajo condiciones de alta excitabilidad, un animal puede atacar o defenderse mordazmente en respuesta a un leve estímulo.

Los antagonistas de los receptores GABA-A pueden incrementar la agresión (Miczek y cols., 2003), mientras que los inhibidores de la recaptación del GABA (como la tiagabina) pueden disminuirla, posiblemente a través de una supresión de las reacciones a los estímulos aversivos. Tanto una reducción de la actividad del GABA como un incremento de la del glutamato pueden contribuir al desencadenamiento o aumento de la agresión. Por todo ello, la agresión podría caracterizarse por un desequilibrio entre el ajuste adecuado de los sistemas gabaérgico y glutamatérgico (Hrabovszky y cols., 2005).

La hipótesis del desequilibrio glutamato-GABA fue avalada por diversos estudios llevados a cabo, fundamentalmente, en los años ochenta. Tras comparar animales agresivos y no agresivos, se observaron mayores niveles de glutamato y menores de GABA en los primeros en casi la totalidad del encéfalo, incluyendo estructuras como el hipotálamo, la amígdala, el córtex frontal y el bulbo olfatorio. Además, la disminución de los niveles de glutamato o el incremento de los GABA tras la administración de diversos fármacos produce una inhibición de diversas formas de agresión. Estos efectos anti-agresivos también han sido descritos en ratones y ratas tratados con agonistas de los receptores GABA-A, como el muscimol. Por último, los estudios clínicos en seres humanos han indicado, por un lado, que los anticonvulsivos como el valproato sódico, la carbamacepina y la fenitoína restablecen el equilibrio entre el glutamato y el GABA, y, por otro, que son eficaces como tratamientos antiagresivos. Todos estos datos, recogidos en una revisión teórica (Miczek y cols., 2007), respaldan la hipótesis del desequilibrio entre ambos neurotransmisores. Sin embargo, tal y como argumentan los autores, existen algunas excepciones a la hipótesis, provenientes de los estudios de técnicas de eliminación de genes. En concreto, tras eliminar el gen del isomorfo GAD65 del enzima sintetizador del GABA se producía una reducción cerebral de los niveles de

este neurotransmisor y una disminución de la agresión en ratones (Stork y cols., 2000). Además, se han observado altos niveles de GAD65 en el cerebro de hámsters inducidos a altos niveles de agresión mediante la exposición repetida a la cocaína durante la adolescencia (Ricci y cols., 2005). Todo ello pone de manifiesto que, en algunas ocasiones, el GABA puede facilitar, más que inhibir, la conducta agresiva. Futuros estudios deberían analizar qué variables podrían modular estos efectos, es decir, bajo qué circunstancias o en qué tipo de muestras el GABA puede fomentar la agresión.

Por otra parte, desde la perspectiva psicobiológica bidireccional, los sustratos neurobiológicos y las conductas interaccionan en ambos sentidos, de forma que una determinada estructura neural, sustancia química o gen pueden alterar o modificar una conducta y, a su vez, una conducta puede tener efectos sobre cada una de esas bases biológicas. Desde esta perspectiva, es importante señalar que tras las experiencias agresivas se producen cambios en el glutamato, aunque es un efecto que todavía no ha sido estudiado en profundidad. Además, tras los encuentros agresivos, los niveles de GABA son relativamente bajos en cerebros de ratones y ratas (Clement y cols., 1987).

La gabapentina es una sustancia derivada del GABA pero que no actúa sobre los receptores GABAérgicos. Su administración en dosis bajas (200-600 mg/diarios) disminuye la agresividad en ancianos con demencia tanto de tipo vascular como Alzheimer sin efectos secundarios reseñables. No obstante, esta evidencia procede de estudios de casos y no se ha demostrado su eficacia en otros tipos de demencia o en otras patologías. Parece por tanto plausible considerarla un posible fármaco reductor de la violencia vinculada a afecciones concretas (Cooney y cols., 2013).

## **2.2. Centros neurales de acción del glutamato y el GABA en las vías que regulan la agresión**

Los estudios preclínicos en animales han comenzado a identificar las bases neurales que regulan la agresión y que se corresponden con los lugares de acción de las vías glutamatérgicas y gabaérgicas. Tal y como se ha indicado en el capítulo sobre las bases neurales de la agresión y la violencia, la investigación animal ha puesto de manifiesto la existencia de diversas estructuras cerebrales que modulan la conductas ofensiva, defensiva y predatoria. Entre ellas, una región del hipotálamo, conocida como «el área hipotalámica del ataque (AHA)», ha mostrado tener especial relevancia en el control del ataque ofensivo (Siegel y cols., 1999).

La estimulación eléctrica del AHA provoca, de forma rápida y directa, el patrón conductual del ataque ofensivo dirigido hacia un coespecífico, tanto en ratas como en gatos. Otras regiones periventriculares mediales, que se extienden desde el septum hasta el área medial del hipotálamo y la sustancia gris periacueductal controlan la aparición del patrón conductual de la defensa. El AHA no es una estructura anatómica concreta (como lo son otras áreas o núcleos cerebrales), sino que se trata de una zona que abarca



diversas áreas hipotalámicas, en concreto desde la parte anterior hasta las zonas lateral y ventromedial (Hrabovszky y cols., 2005). Las neuronas que inervan el AHA son, fundamentalmente, glutamatérgicas, aunque las eferencias excitatorias de glutamato pueden ser inhibidas por la presencia de interneuronas locales gabaérgicas (Gregg y Siegel, 2001). Estos hallazgos han sido ratificados por los efectos de la administración de agonistas y antagonistas del GABA, así como por agonistas del glutamato a nivel del AHA. En este sentido, y a modo de ejemplo, cabe indicar que las administraciones locales de glutamato y del agonista glutamatérgico kainato en el hipotálamo medial de roedores provocan ataque ofensivo (Haller y cols., 1998).

Los estudios con roedores han mostrado la existencia de una correlación negativa entre los niveles de GABA en el hipocampo, la amígdala y otras estructuras y la conducta agresiva. En general, las cepas agresivas de ratones mostraron menor concentración de GABA en las estructuras cerebrales relacionadas con la agresión que cepas no agresivas. Por otro lado, el glutamato es un neurotransmisor clave en el procesamiento neural de las señales olfatorias que inducen o inhiben la agresión. Las proyecciones neurales del bulbo olfatorio hacia el tracto lateral olfatorio de la amígdala son glutamatérgicas, y se consideran esenciales para la aparición de las conductas sexual, parental y agresiva. La evidencia científica ha documentado la existencia de proyecciones glutamatérgicas desde el córtex prefrontal medial (CPM) hasta la amígdala (Rosenkranz y Grace, 2002), vía neural que puede verse activada por diversos tipos de estresores (McFarland y cols., 2004). En un estudio llevado a cabo con ovejas madres que tenían crías lactantes, la actividad del glutamato en el CPM se incrementaba tras la exposición a estímulos novedosos que provocaban la aparición de conductas agresivas (Broad y cols., 2002). Futuros estudios deberían medir directamente la implicación del glutamato en el inicio y la finalización de los encuentros agresivos.

### **2.3. Estudios sobre receptores específicos**

A pesar de que hay evidencia empírica que respalda la hipótesis inicial según la cual las conductas agresivas se ven moduladas por el equilibrio entre los efectos excitatorios del glutamato y los inhibitorios del GABA, esta hipótesis tiene que adecuarse a los estudios actuales, que indican que un amplio y diverso rango de subtipos de receptores específicos son los lugares de acción para estas sustancias y están implicados en la agresión de forma diversa. La investigación sobre la estimulación, el bloqueo y la modulación de algunos de los subtipos de receptores para el glutamato y el GABA han comenzado a mostrar su papel fundamental en la regulación de diferentes tipos de conducta agresiva. A continuación, se muestran, de forma resumida, los principales hallazgos obtenidos para los diferentes tipos de receptores, comenzando por los receptores para el glutamato, en los que se diferenciará los receptores NMDA, los AMPA y los receptores kainato, y continuando con los receptores del GABA, destacando en

estos últimos el papel relevante de los receptores GABA-A.

### 2.3.1. Receptores para el glutamato

La mayoría de los estudios que han analizado la relación entre glutamato y agresión se han llevado a cabo con agentes inespecíficos que actúan fundamentalmente sobre los receptores NMDA, sin diferenciar entre los diversos subtipos de receptores. Sin embargo, es evidente que los receptores ionotrópicos y metabotrópicos median los efectos neuroquímicos y conductuales del glutamato. Los receptores glutamatérgicos NMDA, AMPA y kainato son ligandos de los canales de iones que permiten el flujo del sodio y del calcio, y despolarizan la membrana. Con la aparición y desarrollo de nuevas sustancias más selectivas para cada uno de los subtipos de receptores glutamatérgicos se está produciendo un importante avance en el conocimiento de los efectos específicos de esta sustancia en la conducta agresiva (Kew y Kemp, 2005).

#### 2.3.1.1. Receptores NMDA

Los antagonistas clásicos de los receptores NMDA, como la fenciclidina y la dizocilpina (MK-801), que bloquean los canales para iones en el receptor, han mostrado efectos inconsistentes sobre la conducta agresiva, acompañados por efectos colaterales a nivel motor, como, por ejemplo, incoordinación motora. Los estudios en roedores (ratas y ratones) indican que en algunos sujetos y bajo ciertas condiciones estos compuestos incrementan la conducta agresiva, mientras que en otros producen efectos supresivos y sedativos. Sin embargo, estos efectos conductuales inespecíficos no son sorprendentes, debido a los efectos disociativos y alucinógenos de estos antagonistas (Miczek y cols., 2007).

Algunas variables moduladoras podrían explicar, al menos parcialmente, los resultados controvertidos obtenidos acerca del papel de los receptores NMDA en la agresión. En concreto, hay que destacar como relevantes la historia previa de agresión del sujeto experimental y la intensidad de los encuentros agonísticos. Los antagonistas de los receptores NMDA hacen que los animales sin experiencia y, por tanto, menos agresivos, incrementen su agresividad, mientras que aquellos con experiencia, que son más agresivos, se vuelvan más calmados. Este patrón de respuesta enfatiza el papel de las variables ambientales en la agresión y la violencia, ya que las experiencias repetidas de agresión podrían alterar la regulación de la expresión de los receptores NMDA a lo largo de las vías neurales que regulan estas conductas. Por todo ello, el rol del glutamato se ha convertido en fundamental, ya que la agresión aparece con mayor probabilidad y es más intensa. Tanto los niveles de glutamato como sus receptores se pueden ver modulados por las experiencias agresivas. A modo de ejemplo, cabe indicar que tras repetidas experiencias de derrota en ratas y ratones se producen alteraciones en los receptores NMDA. Estos resultados han sido obtenidos en estudios que trataban de prevenir la

sensibilización a los efectos psicomotores de los estimulantes tras un tratamiento protector con antagonistas de los receptores NMDA (Yap y cols., 2005). Además, las ratas sometidas a aislamiento social experimentaron un incremento de la expresión de receptores NMDA en el hipocampo, que a su vez se relacionó con una exacerbación de los comportamientos agresivos en respuesta al estrés. Sin embargo, la administración de antagonistas de los receptores NMDA disminuyó la agresividad de las ratas aisladas (Chang y cols., 2015).

De acuerdo con todo lo expuesto, se podría hipotetizar que el papel principal de los receptores NMDA en la agresión sería determinar si un individuo concreto volverá a atacar (a ser agresivo) o se rendirá (se mostrará sumiso) en futuros encuentros agresivos. Todo ello pone de relieve el papel de las diferencias individuales en la conducta agresiva, aunque, tal y como ha quedado plasmado, es necesaria la realización de investigaciones adicionales con modelos animales con el fin de, en un futuro próximo, investigar el rol de diversas sustancias en humanos y poder emplearlas con fines terapéuticos.

#### 2.3.1.2. Receptores AMPA y kainato

El papel de los receptores AMPA y kainato en la agresión ha sido estudiado en menor medida que el de los receptores NMDA. Los estudios genéticos en ratones han identificado algunas sub-unidades de los receptores AMPA que podrían ser importantes para la conducta agresiva. En concreto, se ha identificado el gen de la subunidad AMPA3 como un posible candidato relacionado con la conducta de ataque (Brodkin y cols., 2002), mientras que los ratones *knockout* para el gen de la subunidad AMPA2 han mostrado muy pocos ataques ofensivos (Vekovischeva y cols., 2004). En este momento, parece evidente que determinados subtipos de receptores AMPA podrían modular significativamente la conducta agresiva. Es probable, además, que otras subunidades de los receptores AMPA y de los receptores kainato estén implicadas en los mecanismos neurales que regulan la agresión, por lo que se hace necesaria la investigación adicional en esta temática.

#### 2.3.2. Receptores para el GABA

La mayor parte de los estudios que han analizado el papel del GABA en la regulación de la conducta agresiva y violenta se han centrado en los receptores para el GABA-A. Aunque los estudios sobre el papel de los receptores GABA-B son menos numerosos, la administración de agonistas gabaérgicos para estos receptores (como el baclofen) conlleva una reducción o eliminación del comportamiento agresivo en roedores, mientras que en la de antagonistas como la picrotoxina el efecto contrario. En seres humanos, los agonistas gabaérgicos disminuyen la agresión, posiblemente a través de una disminución del arousal. La administración de baclofen, utilizado como relajante muscular, reduce las respuestas agresivas a la estimulación de laboratorio en expresidiarios (Cherek y Lane,

2001).

Además de considerar el tipo específico de receptor de GABA para analizar su papel en la violencia, resulta fundamental tener en cuenta las estructuras cerebrales donde se encuentran, así como su interacción con otras sustancias. Por ejemplo, la administración de muscimol, un agonista del receptor GABA-A, en el núcleo dorsal del rafe sólo aumentaría el comportamiento agresivo en ratas tras el consumo de una pequeña cantidad de alcohol (Takahashi y cols., 2010a). No obstante, otros estudios revelaron que cuando no se administrara alcohol el muscimol reduciría los niveles de agresividad (Van der Vegt y cols., 2003) o no tendría efectos sobre el comportamiento agresivo (Takahashi et al., 2010b). Sin embargo, la administración de baclofen, un agonista del receptor GABA-B, en el núcleo dorsal del rafe incrementaría los niveles de agresividad en ratones macho (Takahashi y cols., 2010b). Por tanto, ambos tipos de receptores de GABA estarían implicados en la regulación del comportamiento agresivo, aunque los mecanismos neurobiológicos que subyacerían en cada caso serían diferentes. Sin embargo, la mayor parte de la literatura científica hasta el momento se ha centrado en analizar el rol del receptor GABA-A, mientras que no existe tanta evidencia científica en el caso del receptor GABA-B.

### 2.3.2.1. Receptores para el GABA-A

La estimulación directa y la modulación positiva de los receptores GABA-A produce una amplio rango de efectos sobre la conducta agresiva que abarcan desde la inhibición hasta la intensificación (Miczek y cols., 2003). Estos receptores están compuestos por cinco proteínas transmembranarias, codificadas por, al menos, 17 genes diferentes, formando un canal de cloro que al abrirse promueve el flujo interior del ion cloro para hiperpolarizar la membrana circundante. Su sensibilidad está parcialmente determinada por la combinación de proteínas individuales en un complejo receptor, que comprende subunidades alfa, beta, gamma y delta en las neuronas de los cerebros de mamíferos (Mehta y Ticku, 1999). Diversos fármacos como las benzodiazepinas, los barbitúricos, el alcohol y algunos neuroesteroides, modulan alostéricamente el receptor GABA-A para potenciar la acción del GABA e incrementar el flujo del ion cloro. Estos moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-A son empleados clínicamente para reducir la ansiedad, las convulsiones, la tensión muscular y los trastornos del sueño. El alcohol afecta a diversos receptores ionotrópicos, pero la modulación positiva de los receptores GABA-A produce algunos de los efectos comentados (Vanover y cols., 1999).

En la práctica clínica, la administración de moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-A a dosis adecuadas produce una rápida disminución de los ataques de agresividad. Sin embargo, en algunas ocasiones, se produce un incremento de la conducta agresiva tras la administración de estas sustancias, y en particular de las benzodiazepinas. En los estudios con animales, el incremento de la agresión se puede producir tras la administración de benzodiazepinas (Fish y cols., 2001), reacciones que

han sido consideradas como paradójicas al ir en contra de los efectos primordialmente «calmantes» de estas sustancias. Por todo ello, hay un conjunto de variables que van a determinar el modo en que las benzodiazepinas afectan a la conducta agresiva, entre las que se encuentra la sustancia en sí misma, la dosis empleada, el contexto en el que se ha producido la administración y la historia previa de conducta agresiva (Miczek y cols., 2007). A continuación se describen, de forma resumida, los principales resultados obtenidos en función de las distintas variables mencionadas.

Respecto a la sustancia en sí misma, cabe indicar que, en seres humanos, se ha descrito un incremento de la agresión tras el tratamiento con diazepam, clordiazepóxido, lorazepam, flunitrazepam y alprazolam, particularmente cuando hay historia previa de conducta violenta. En animales (ratones, ratas, cerdos y monos) se ha descrito también un aumento de la dominancia, de la agresión territorial y de la parental tras la administración de diazepam, clordiazepóxido y midazolam. Este efecto es reversible tras la administración de antagonistas que actúan en el *locus* para las benzodiazepinas del receptor GABA-A, lo que pone de manifiesto la importancia de este lugar de unión para esa agresión incrementada, y ha llevado a que se pongan en marcha investigaciones para determinar qué subunidades de este receptor modulan la agresión. Sin embargo, otras benzodiazepinas, como el oxazepam, el clorazepato, además del zolpidem, bien reducen la conducta agresiva o no tienen efectos claros sobre ella. Por ello, con el fin de explicar los efectos contradictorios de diversas benzodiazepinas sobre la agresión y la violencia, se ha hipotetizado que los fármacos con alta actividad intrínseca para el receptor GABA-A reducen con mayor probabilidad estas conductas (Gourley y cols., 2005).

En lo que concierne a la dosis administrada, cabe señalar que los moduladores alostéricos de los receptores de GABA-A, como las benzodiazepinas o los barbitúricos, muestran una curva dosis-respuesta en forma de U invertida en los niveles de agresión en roedores. En este sentido, las dosis en el rango moderado-bajo facilitan la agresión, mientras que las dosis bajas y altas la reducen. En humanos, las benzodiazepinas producen, en general, una disminución de la conducta agresiva. No obstante, el hecho de que en algunas ocasiones el tratamiento con estas sustancias haya inducido a la conducta violenta hizo que se llevasen a cabo estudios preclínicos para analizar el patrón de dosis-respuesta. De esta forma, las dosis bajas y altas de algunas benzodiazepinas, como el diazepam, el diazepam y el midazolam, produjeron un incremento de las conductas agresivas en un pequeño grupo de pacientes. La relación entre los receptores GABA y el comportamiento agresivo podría ser explicada por dos moduladores endógenos del receptor GABA-A. De hecho, el incremento de la agresividad vendría modulado por niveles intermedios de alopregnenolona (metabolito de la progesterona) y altos niveles de androstenediol (esteroide androgénico que se puede convertir en testosterona) (De Almeida y cols., 2015). Sin embargo, esta hipótesis únicamente se ha puesto a prueba en estudios preclínicos y no existe evidencia suficiente para demostrar si este proceso de facilitación de la violencia se produce también en humanos.

Por otra parte, tanto el contexto como la historia previa de agresión y violencia, modulan los efectos de estas sustancias. De este modo, las benzodiazepinas disminuyen la agresión y la conducta hostil cuando son administradas a individuos sin diagnóstico de una patología concreta o cuando son empleadas en el contexto clínico. No obstante, los mismos compuestos pueden incrementar la agresión cuando son administrados a individuos que son proclives o están predispuestos a la violencia. Por ejemplo, el flunitrazepam puede ser empleado para calmar a pacientes violentos, pero se ha relacionado con un incremento de las ofensas sexuales y agresivas al ser utilizado en un contexto lúdico (Daderman y Lidberg, 1999; Dorevitch y cols., 1999). En relación a ello, se ha puesto de manifiesto que el abuso de alcohol produce un incremento de la agresión únicamente en aquellos sujetos que tenían una hostilidad basal alta (Giancola, 2002). Estas variables también han sido analizadas en los trabajos con modelos animales, indicando, por ejemplo, que el clordiazepóxido incrementa la agresión en ratones con experiencias agresivas previas, pero la reduce cuando carecen de ellas. Las bases moleculares de los efectos de la experiencia sobre la conducta agresiva incluyen cambios en la expresión de los receptores GABA-A.

La exposición previa a la sustancia es otra variable a considerar, ya que, por ejemplo, los efectos del alcohol sobre la agresión en ratones varían sustancialmente entre individuos, de forma que un pequeño porcentaje es más agresivo tras un consumo moderado, mientras que la mayor parte no se ve afectada (Miczek y cols., 1998). Sin embargo, las administraciones diarias de alcohol pueden producir una sensibilización para esos efectos de agresión incrementada (Miczek y cols., 2003). Las diferencias individuales en las respuestas agresivas a las benzodiazepinas son, probablemente, reflejo de composiciones específicas de subunidades del receptor GABA-A (formas alfa, beta y gamma), que están a su vez determinadas por una combinación de factores genéticos y ambientales. En el momento actual no es posible predecir qué individuos mostrarán un incremento de la agresión tras un tratamiento estandarizado con benzodiazepinas (Nelson y Trainor, 2007).

## **2.4. Glutamato y GABA a nivel cortical**

El sistema gabaérgico influye en la inhibición de distintos tipos de agresión, tanto en animales como en humanos, e interactúa con el sistema serotoninérgico. Esta interacción se produce fundamentalmente a nivel del CPM donde la 5-HT modula la liberación de diversos neurotransmisores, pero fundamentalmente del glutamato y del GABA. La 5-HT puede actuar tanto a nivel de los receptores presinápticos como de los posinápticos con el fin de alterar la actividad celular y las concentraciones extracelulares de ambos neurotransmisores. Además, los efectos de la 5-HT sobre las concentraciones de glutamato y GABA son regulados de forma diversa por los receptores 5HT1A y 5HT2. La estimulación de los primeros a nivel del CP hiperpolariza las neuronas y puede reducir



la liberación de ambos neurotransmisores en esa región, mientras que la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2</sub> incrementa la liberación de GABA y glutamato a través de una despolarización de las interneuronas de GABA y actuando a nivel de las aferencias de glutamato que proceden del tálamo (Miczek y cols., 2007).

### **3. OTRAS SUSTANCIAS NEUROMODULADORAS**

Además de la serotonina, las catecolaminas, el GABA y el glutamato, otras sustancias neuroquímicas han sido relacionadas con la agresión y la violencia. A continuación, pasamos a comentar, de forma general, algunos de los principales hallazgos que relacionan estas conductas con la acetilcolina, el óxido nítrico, la sustancia P, la histamina y otros neuropéptidos.

#### **3.1. Acetilcolina**

Las alteraciones en la actividad colinérgica pueden contribuir a la hiperactividad de regiones subcorticales límbicas y fomentar la disforia o irritabilidad, lo que, a su vez, puede desencadenar la agresión (Siever, 2008). En animales, los fármacos parasimpaticomiméticos inyectados en la amígdala (como el carbacol) inducen conducta agresiva en gatos, y la administración de agonistas colinérgicos en el hipotálamo o de fisostigmina (un inhibidor de la colinesterasa) en la amígdala producen este efecto en ratas. En humanos, se han realizado estudios sobre la intoxicación por pesticidas que tienen, entre otros componentes, potentes inhibidores de la colinesterasa, como organofosfatos y carbamatos. Entre sus efectos adversos, se han descrito la aparición de conductas agresivas y violentas, incluyendo el asesinato (López-Muñoz y cols., 2000).

#### **3.2. Óxido nítrico**

El óxido nítrico puede ejercer la acción de sustancia neurotransmisora a nivel cerebral. Los ratones *knockout*, para el gen de la síntesis neural de óxido nítrico (SNON), y los ratones *wild-type* tratados con inhibidores de la síntesis de óxido nítrico son altamente agresivos. Al comparar ratones SNON con ratones *wild-type* sin tratamiento, se ha visto un marcado incremento de la conducta agresiva en los primeros respecto a los segundos, tanto en el modelo de residente-intruso, en el que hay una mayor duración total de los encuentros agresivos y un inicio de los ataques en un 87 por 100 de las ocasiones, como en el área neutral, en el que la latencia del primer ataque y la proporción de posturas de sumisión son menores en SNON, mientras que la duración de los encuentros agonísticos y el número total de ataques son mayores. Además, ratones macho *wild-type* alojados individualmente y tratados con un inhibidor del óxido nítrico son más agresivos que los tratados con vehículo, pero este efecto desaparece cuando los ratones son alojados por

parejas (Nelson y Trainor, 2007).

Aunque todavía no se conoce la forma en que el óxido nítrico interacciona con el sistema serotoninérgico «in vivo», se ha indicado que la excesiva impulsividad y agresividad de los ratones SNON podría estar causada por decrementos selectivos de la liberación de 5-HT y por deficiencias en las funciones de los receptores 5-HT1A y 5-HT1B en las regiones cerebrales que regulan la emoción. En este sentido, ratones *knockout* para la síntesis neural de óxido nítrico muestran un metabolismo de la glucosa reducido en diversas regiones cerebrales, incluyendo el córtex, el hipotálamo, el cerebro medio y el cerebelo. Por todo ello, se ha sugerido que el óxido nítrico podría desempeñar un rol fundamental en la función serotoninérgica cerebral normal, y que tendría importantes implicaciones en el tratamiento de trastornos psiquiátricos caracterizados por conductas agresivas e impulsivas (Chiavegatto y Nelson, 2003). Sería importante llevar a cabo más investigación para entender la relación entre la 5-HT y el óxido nítrico y cómo esta relación afecta a la agresión, aunque se ha sugerido que el óxido nítrico podría actuar como un freno para la agresión cuando los niveles de 5-HT son bajos (Nelson y Trainor, 2007).

Por otra parte, el incremento de la agresión se ha observado únicamente en ratones SNON macho, y no en hembras, por lo que se ha analizado el posible papel de la testosterona como variable moduladora de este efecto y su interacción con el óxido nítrico. Sin embargo, la castración y el reemplazamiento de testosterona en ratones SNON y *wild-type* ha excluido el posible papel activador de los esteroides gonadales en esa elevada agresión, ya que no se encontraron diferencias en los niveles hormonales ni en los niveles de conducta agresiva tras la castración y el reemplazamiento (Kriegsfeld y cols., 1997).

La investigación en humanos ha puesto de relieve que un polimorfismo del óxido nítrico (NOS1) se relaciona con rasgos de impulsividad, incluyendo la hiperactividad y los comportamientos agresivos. De hecho, la variante corta fue asociada al TDAH en adultos, los trastornos de personalidad cluster B y la violencia autoinfligida y heteroinfligida. Además, también se relacionó con una hipoactivación del córtex cingulado anterior, que está involucrado en la regulación emocional y los procesos de recompensa en el control del comportamiento (Reif y cols., 2009).

### **3.3. Histamina y sustancia P**

Los estudios farmacológicos y genéticos han puesto de manifiesto que la histamina cerebral desempeña un papel facilitador en la agresión a través de los receptores H1. En ratas, la administración intracerebroventricular de histamina disminuye los niveles de 5-HT en el hipotálamo. Los ratones que carecen de receptores histaminérgicos H1 muestran menos agresión y mayor liberación de 5-HT en diversas estructuras cerebrales. Aunque algunos estudios farmacológicos atribuyen a la sustancia P una acción inhibitoria



sobre la agresión en roedores, las investigaciones genéticas en ratones *knockout* para el receptor neurokinina-1 de la sustancia P han indicado lo contrario. Estos ratones son menos agresivos y muestran un incremento de la función serotoninérgica acompañado por una desensibilización selectiva de los autorreceptores inhibitorios 5-HT<sub>1A</sub> (Nelson y Chiavegatto, 2001). Además, se ha relacionado la sustancia P con la rabia defensiva en gatos, aunque los mecanismos explicativos de esta relación están siendo investigados (Gregg y Siegel, 2001).

### **3.4. Otros neuropéptidos**

En este apartado se analiza la relación de la violencia con otros neuropéptidos que incluyen la vasopresina, la oxitocina, los opioides endógenos y los ácidos grasos. No se pretende hacer una revisión de todos los estudios llevados a cabo sobre la relación de la violencia con cada una de las sustancias mencionadas, sino ofrecer, de forma resumida, las principales conclusiones obtenidas en las investigaciones sobre estas temáticas.

#### **3.4.1. Vasopresina**

La vasopresina es liberada en diversas áreas cerebrales, y desempeña un importante papel en la regulación de varias conductas emocionales, incluyendo la conducta parental y la agresiva. Se puede argumentar que, a grandes rasgos, la vasopresina incrementa la agresividad. Las investigaciones en animales han mostrado que los ratones *knockout*, para el receptor vasopresinérgico 1b, muestran disminuciones en la agresión hacia coespecíficos no familiares (Wersinger y cols., 2007). Los estudios en hámsters macho han indicado que la administración de vasopresina-arginina en el hipotálamo anterior y en el ventrolateral y en la amígdala central produce un incremento de la conducta ofensiva, mientras que la administración de un antagonista disminuye o inhibe la conducta ofensiva (Ferris, 2000; Wersinger y cols., 2007). Además, la administración bilateral del antagonista del receptor 1a de la vasopresina en la amígdala central disminuye la agresión maternal (Bosch y Neumann, 2010). Por otra parte, se ha observado un incremento de la agresión entre machos en ratas Wistar que fueron separadas de las madres, hecho que fue asociado a un incremento de la inmunorreactividad vasopresinérgica en el hipotálamo lateral y en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Estos resultados sugieren que la vasopresina cerebral fomenta la agresión en machos. Además, el desarrollo de relaciones de dominancia y subordinación altera los componentes específicos del sistema vasopresinérgico en hámsters, ya que los subordinados tienen menor nivel de vasopresina y menos fibras vasopresinérgicas en diversas estructuras cerebrales como el hipotálamo anterior y el septum lateral (Veenema y Neumann, 2007).

Otros estudios en roedores han indicado que la 5-HT parece inhibir la actividad de las neuronas vasopresinérgicas, disminuyendo así el nivel de agresividad. La administración

de vasopresina-arginina en el hipotálamo anterior es inhibida por la 5-HT, ya que los tratamientos periféricos con fluoxetina bloquean la agresión facilitada por la vasopresina-arginina en hámsters residentes hacia los intrusos. Además, al estudiar el tipo de receptor, sólo la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> inhibe la agresión facilitada por la vasopresina-arginina. Una posible interacción entre la 5-HT y la vasopresina sería que ambas sustancias, que tienen una inervación neural muy próxima en el hipotálamo anterior, tuviesen un efecto opuesto en la misma neurona a través de una estimulación glutamatérgica de la conducta de ataque. Una segunda interacción entre ambas sustancias viene determinada por el hecho de que la 5-HT afecta al soma de las neuronas vasopresinérgicas en otras zonas hipotalámicas alterando su liberación. Además se ha sugerido que el estrés de la amenaza y el ataque en la adolescencia podrían alterar la interacción de los sistemas serotoninérgico y vasopresinérgico, produciendo una disminución de los niveles de vasopresina y un incremento de la inervación de 5-HT hacia el hipotálamo anterior (Veenema y Neumann, 2007).

En humanos, al medir la cantidad de vasopresina presente en el LCR de sujetos con trastorno de la personalidad con agresividad impulsiva, se encontró una correlación positiva entre vasopresina y agresión, una correlación inversa entre la respuesta serotoninérgica y agresión y una correlación inversa entre la respuesta serotoninérgica y vasopresina (Coccaro y cols., 1998). Por ello, una hiporresponsividad del sistema serotoninérgico puede contribuir a incrementar la liberación central de vasopresina, facilitando la conducta impulsiva y agresiva en humanos (Ferris, 2000).

La administración intranasal de vasopresina-arginina interferiría en el procesamiento emocional en humanos (Guastella y cols., 2010; Uzefovsky y cols., 2012). Por esa razón la administración de SRX246, antagonista del receptor V<sub>1a</sub> de la vasopresina-arginina, bloquea los efectos de la administración de vasopresina-arginina intranasal a nivel de la amígdala derecha y otras regiones corticales relacionadas con el procesamiento de la información social (Lee y cols., 2013). De este modo, la vasopresina interferiría de forma indirecta en la perpetración de la violencia, puesto que afectaría a cómo los individuos procesan la información emocional consciente, pudiendo facilitar la expresión de la violencia en personas con determinados sesgos sociocognitivos.

Diversas investigaciones genéticas han sugerido la existencia de una relación entre los genes 1a y 1b del receptor de la vasopresina-arginina y la violencia impulsiva en la infancia, especialmente en varones (Luppino y cols., 2014; Zai y cols., 2012). Otro estudio reveló que el gen 1a se relacionaría con la violencia de tipo impulsivo en los pacientes con trastorno *borderline* de personalidad (Vogel y cols., 2012). Por tanto, la vasopresina parece desempeñar un papel importante en la violencia impulsiva.

### 3.4.2. Oxitocina

La oxitocina desempeña un papel importante en la regulación de la conducta social en

ratones, y ha sido también relacionada con la confianza y la generosidad en humanos (Kosfeld y cols., 2005; Zak y cols., 2007). Además, esta sustancia guarda una relación con la agresión, ya que reduce la actividad de la amígdala en humanos, por lo que el déficit de oxitocina puede contribuir a la aparición de hostilidad, miedo y pérdida de confianza, que, en último término, podrían llevar al desencadenamiento de la agresión. En este sentido, ratones hembra *knockout* para la oxitocina han mostrado una respuesta agresiva exagerada (Ragnauth y cols., 2005), y las concentraciones de esta sustancia en el LCR en humanos correlacionan en negativo con la agresión (Siever, 2008).

La administración de oxitocina incrementa la sensibilidad a estímulos sociales, pero la interpretación que se haga de ellos dependerá de factores tanto contextuales (por ejemplo, la presencia de alguien desconocido frente a alguien que sea amigo) como individuales (por ejemplo, género, estilo de apego o la presencia de síntomas psiquiátricos). Cuando los estímulos ambientales son interpretados como «seguros», la oxitocina promovería conductas prosociales, pero cuando las señales se interpretan como «no seguras», desencadenaría conductas defensivas e incluso antisociales. De este modo, esta sustancia parece promover tales tendencias agresivas en personas crónicamente predispuestas a percibir el medio social como incierto o en términos negativos (ej., las personas con trastorno límite de la personalidad, que se relacionan con apego ansioso o que han sido víctimas de maltrato infantil). Los estudios preclínicos con animales y las investigaciones en humanos que pretenden comprender el papel de la oxitocina en la vinculación social y en los procesos de regulación del estrés inciden en la importancia de considerar tanto los factores contextuales como los interindividuales (Olff y cols., 2013).

La oxitocina también ha demostrado desempeñar un rol importante en las conductas maternas. En este sentido, las vías dopaminérgicas mesocorticolímbica y nigroestriada se activarían mediante esta sustancia en respuesta a estímulos sociales y contribuirían al procesamiento de las señales sensoriales de los niños. Ello influiría en la respuesta de las madres, presentando aquellas con apego inseguro (que podría asociarse con la negligencia maternal) una menor activación de la vía dopaminérgica mesocorticolímbica en respuesta a las expresiones faciales de los niños, así como una menor respuesta en los niveles periféricos de oxitocina en el contacto madre-hijo. No obstante, la administración intranasal de oxitocina podría mejorar la respuesta de las madres, incrementando su activación a nivel cerebral en respuesta a estos estímulos. Por tanto, el aumento de los niveles de oxitocina en mujeres con un apego social inseguro podría mejorar los vínculos maternofiliales y reducir el riesgo de negligencia maternal (Strathearn, 2011).

### 3.4.3. Opioides endógenos

Los opioides endógenos han sido relacionados tanto con la agresión defensiva (más que con la agresión ofensiva o la conducta predatoria) como con la agresión dirigida hacia uno mismo o autoagresión. En lo que concierne al primer aspecto, las conductas

defensivas están moduladas por los opioides endógenos, siendo en algunos casos facilitadores de la conducta y en otros inhibidores. Los estudios en animales han mostrado que la inducción de conductas agresivas produce niveles tres veces mayores de beta-endorfinas en LCR. En ratas, el incremento de los péptidos encefálicos y endorfinas tras la experiencia de derrota produce una analgesia duradera. Asimismo, el antagonista opioide naloxona bloquea la analgesia de derrota (Martin, 2007). Los estudios en gatos han mostrado que las conductas defensivas provocadas por la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal podían ser inhibidas mediante la inyección de un opiáceo sintético en el mismo lugar, y que la inyección de naloxona facilitaba la conducta defensiva (Niehoff, 2000).

Respecto a la agresión dirigida hacia uno mismo, hay que señalar que el tratamiento con antagonistas opiáceos, como la naloxona y la naltrexona, podrían disminuir la conducta autoagresiva en humanos. En relación a ello, se ha observado que algunos sujetos con conducta autoagresiva tienen mayores niveles circundantes de encefalinas. Por ello, se ha sugerido que los individuos que se autolesionan pueden tener mayor sensibilidad a la sensación de dolor (secundaria a una deficiencia de la 5-HT), y que la autolesión es un mecanismo para estimular la liberación de opioides endógenos. Por otra parte, se ha hallado un mayor número de receptores para los opioides en jóvenes suicidas, y se ha puesto de manifiesto la eficacia antisuicidio de la naltrexona (Symons y cols., 2004).

Niveles reducidos de opioides endógenos en LCR de pacientes con trastorno límite de la personalidad han sido asociados a una mayor conducta autolesiva. Este hallazgo es consistente con la observación clínica de la propensión de estos pacientes a buscar alivio con tratamientos de opiáceos para el dolor. Además, la reducción de los opioides endógenos parece estar asociada a un incremento del estrés de la separación o del abandono y de la sensibilidad al rechazo, lo que podría incrementar la probabilidad de aparición de la conducta agresiva (Macdonald y Leary, 2005). La reducción de la actividad opioide presináptica puede llevar a una regulación al alza de los receptores mu posinápticos, con el consecuente y relevante alivio del dolor que tiene lugar cuando los opiodes son liberados en el contexto de las autoagresiones (Siever, 2008).

Dos estudios epidemiológicos en población estadounidense revelaron que el abuso de opiáceos entre los adolescentes es un predictor estable y potente tanto de los pensamientos violentos como de la perpetración posterior de la violencia (Murphy y cols., 2014; White y cols., 2007). A pesar de esta relación positiva, los mecanismos facilitadores y consecuentemente la explicación farmacológica que subyacen a esta relación no están suficientemente esclarecidos. Algunos de los mecanismos que podrían explicar dicha relación serían el abuso de alcohol (que ha sido frecuentemente asociado a la violencia), junto al de opiáceos, el hecho de tener un historial delictivo y/o violento previo o el de tener que delinquir para obtener los opiáceos. No obstante, es necesario mayor número de investigaciones que aborden este aspecto considerando los

mecanismos farmacológicos facilitadores.

#### 3.4.4. Ácidos grasos

Aunque no se ha llevado a cabo gran número de estudios sobre esta temática, dos investigaciones han mostrado la asociación entre niveles reducidos de colesterol y conducta agresiva en hombres que habían cometido crímenes violentos (Chakrabarti y Sinha, 2006) y en mujeres que habían actuado de forma violenta (Veveva y cols., 2003). Esta asociación había sido previamente descrita en primates no humanos (Kaplan y cols., 1994). La reducción de la concentración de colesterol producida por un tratamiento farmacológico podría incrementar la probabilidad de suicidio o de cometer actos agresivos. Este efecto podría estar modulado por la 5-HT (Golomb y cols., 2004), aunque esta relación no ha sido fehacientemente establecida y los mecanismos subyacentes a la misma no han sido esclarecidos.

## 4. CONCLUSIONES

Además de la serotonina y de las catecolaminas, otras sustancias neuroquímicas desempeñan un rol importante en la modulación de la agresión y la violencia, tal y como han puesto de manifiesto las investigaciones llevadas a cabo tanto en animales como en seres humanos. En este capítulo se ha ofrecido, de forma resumida, información básica sobre la implicación en la agresión y en la violencia del GABA, del glutamato, de la acetilcolina, del óxido nítrico, de la histamina y de la sustancia P y otros neuropéptidos, así como de la vasopresina, de la oxitocina, de los opioides endógenos y de los ácidos grasos.

Basándose en los modelos de acción celular, las primeras hipótesis se limitaron a extrapolar los efectos excitatorios generales del glutamato e inhibitorios del GABA a la conducta agresiva. Este acercamiento se encuadraba en la hipótesis del «descontrol límbico» de la agresión, según la cual la expresión de la conducta agresiva es el resultado de un desequilibrio entre la excitación glutamatérgica y la inhibición del GABA. Esta hipótesis fue avalada por diversos estudios llevados a cabo, fundamentalmente, en los años ochenta. Investigaciones posteriores han indicado que el papel de estas sustancias en la agresión y la violencia es más complejo y se ve modulado por diversas variables.

Algunos de los centros neuronales de acción del glutamato y del GABA que regulan la agresión son el área hipotalámica del ataque (que ha mostrado tener especial relevancia en el control del ataque ofensivo), el hipocampo, la amígdala y el CPM. El sistema gabaérgico interactúa con el sistema serotoninérgico, fundamentalmente a nivel del CPM, donde la serotonina modula la liberación de diversos neurotransmisores, pero, fundamentalmente, del glutamato y del GABA. La serotonina puede actuar tanto a nivel de los receptores presinápticos como de los posinápticos con el fin de alterar la actividad

celular y las concentraciones extracelulares de ambos neurotransmisores.

Los estudios sobre receptores específicos han indicado la importancia de los receptores glutamatérgicos NMDA, los AMPA y los receptores kainato en la agresión y la violencia, así como los receptores del GABA, destacando en estos últimos el papel relevante de los receptores GABA-A. Los efectos paradójicos de las benzodiazepinas hacen referencia al incremento de la agresión descrito tras su administración en algunos estudios, efectos que se contrapondrían a los primordialmente calmantes de estas sustancias. Por todo ello, hay un conjunto de variables que van a determinar el modo en que las benzodiazepinas afectan a la conducta agresiva, entre las que se encuentra la sustancia en sí misma, la dosis empleada, el contexto en el que se ha producido la administración y la historia previa de conducta agresiva.

Las alteraciones en la actividad colinérgica pueden contribuir a la hiperactividad de regiones subcorticales límbicas y fomentar la disforia o irritabilidad, lo que, a su vez, puede desencadenar la agresión. Por el contrario, los ratones *knockout* macho, para el gen de la síntesis neural de óxido nítrico, son altamente agresivos, y se ha sugerido que el óxido nítrico podría desempeñar un rol fundamental en la función serotoninérgica cerebral normal, y que tendría importantes implicaciones en el tratamiento de trastornos psiquiátricos caracterizados por conductas agresivas e impulsivas.

Los estudios farmacológicos y genéticos han indicado que la histamina cerebral tiene un papel facilitador en la agresión a través de los receptores H1. Aunque algunos estudios farmacológicos atribuyen a la sustancia P una acción inhibitoria sobre la agresión en roedores, las investigaciones genéticas en ratones *knockout* para el receptor neurokinina-1 de esta sustancia han indicado lo contrario.

Mientras que la vasopresina incrementa la agresividad, la serotonina podría inhibir la actividad de las neuronas vasopresinérgicas, disminuyendo así el nivel de agresividad. Por el contrario, una hiporresponsividad del sistema serotoninérgico puede contribuir a incrementar la liberación central de vasopresina, facilitando la conducta impulsiva y agresiva. La oxitocina desempeña un papel importante en la regulación de la conducta social en ratones, estando incluso relacionada con la confianza y la generosidad en humanos. La falta de oxitocina puede contribuir a la aparición de hostilidad, miedo y pérdida de confianza, que, en último término, podría llevar al desencadenamiento de la agresión.

Los opioides endógenos han sido relacionados tanto con la agresión defensiva (más que con la agresión ofensiva o la conducta predatoria) como con la agresión dirigida hacia uno mismo o auto-agresión. Las conductas defensivas están moduladas por los opioides endógenos, siendo en algunos casos facilitadores de la conducta y en otros inhibidores. Además, el tratamiento con antagonistas opiáceos, como la naloxona y la naltrexona, podrían disminuir la conducta autoagresiva en humanos. Por último hay que señalar que aunque no se ha llevado a cabo gran número de estudios sobre esta temática, dos investigaciones han mostrado la asociación entre niveles reducidos de colesterol y

conducta agresiva en hombres que habían cometido crímenes violentos y en mujeres que habían actuado de forma violenta, asociación que había sido previamente descrita en primates no humanos.

En las últimas décadas ha aumentado el número de investigaciones centradas en analizar el rol de la oxitocina en los comportamientos afiliativos, incrementando las habilidades empáticas y disminuyendo, consecuentemente, los comportamientos agresivos (Moya-Albiol, 2014). Se ha planteado la administración de oxitocina como una herramienta farmacológica o como terapia coadyuvante útil en el tratamiento de ciertos trastornos con déficits en empatía, como los del espectro autista. Pero además, podría emplearse en la intervención con criminales o perpetuadores de violencia que presenten déficits en empatía. Dicha intervención sería coadyuvante a la administración de otros psicofármacos y a diversas intervenciones psicológicas. Si las investigaciones científicas así lo indican, su utilización en este contexto permitiría el desarrollo de terapias más efectivas e individualizadas para complementar las intervenciones actuales, cuya eficacia es limitada en diversas poblaciones violentas.

---

## REFERENCIAS

- Bosch, O. J. y Neumann, I. D. (2010). Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression. *European Journal Neuroscience*, 31(5), 883-891.
- Broad, K. D., Hinton, M. R., Keverne, E. B. y Kendrick, K. M. (2002). Involvement of the medial prefrontal cortex in mediating behavioural responses to odour cues rather than olfactory recognition memory. *Neuroscience*, 114(3), 715-729.
- Brodkin, E. S., Goforth, S. A., Keene, A. H., Fossella, J. A. y Silver, L. M. (2002). Identification of quantitative trait loci that affect aggressive behavior in mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(3), 1165-1170.
- Chakrabarti, N. y Sinha, V. K. (2006). A study of serum lipid profile and serum apolipoproteins A1 and B in indian male violent criminal offenders. *Criminal Behaviour and Mental Health: CBMH*, 16(3), 177-182.
- Chang, C. H., Hsiao, Y. H., Chen, Y. W., Yu, Y. J. y Gean, P. W. (2015). Social isolation-induced increase in NMDA receptors in the hippocampus exacerbates emotional dysregulation in mice. *Hippocampus*, 25(4), 474-485.
- Cherek, D. R. y Lane, S. D. (2001). Acute effects of D-fenfluramine on simultaneous measures of aggressive escape and impulsive responses of adult males with and without a history of conduct disorder. *Psychopharmacology*, 157(3), 221-227.
- Chiavegatto, S. y Nelson, R. J. (2003). Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior. *Hormones and Behavior*, 44(3), 233-241.
- Clement, J., Simler, S., Ciesielski, L., Mandel, P., Cabib, S. y Puglisi-Allegra, S. (1987). Age-dependent changes of brain GABA levels, turnover rates and shock-induced aggressive behavior in inbred strains of mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 26(1), 83-88.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Hauger, R. L., Cooper, T. B. y Ferris, C. F. (1998). Cerebrospinal fluid vasopressin levels: Correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Archives of General Psychiatry*, 55(8), 708-714.
- Cooney, C., Murphy, S., Tessema, H. y Freyne, A. (2013). Use of low-dose gabapentin for aggressive behavior in vascular and Mixed Vascular/Alzheimer Dementia. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 25(2), 120-125.
- Daderman, A. M. y Lidberg, L. (1999). Flunitrazepam (rohypnol) abuse in combination with alcohol causes premeditated, grievous violence in male juvenile offenders. *The Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 27(1), 83-99.



- De Almeida, R. M., Cabral, J. C. y Narvaes, R. (2015). Behavioural, hormonal and neurobiological mechanisms of aggressive behaviour in human and nonhuman primates. *Physiology & Behavior*, 143, 121-135.
- Dorevitch, A., Katz, N., Zemishlany, Z., Aizenberg, D. y Weizman, A. (1999). Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior. *The American Journal of Psychiatry*, 156(1), 142-144.
- Ferris, C. F. (2000). Adolescent stress and neural plasticity in hamsters: A vasopressin-serotonin model of inappropriate aggressive behaviour. *Experimental Physiology*, 85 Spec No, 85S-90S.
- Fish, E. W., Faccidomo, S., DeBold, J. F. y Miczek, K. A. (2001). Alcohol, allopregnanolone and aggression in mice. *Psychopharmacology*, 153(4), 473-483.
- Giancola, P. R. (2002). Alcohol-related aggression in men and women: The influence of dispositional aggressivity. *Journal of Studies on Alcohol*, 63(6), 696-708.
- Golomb, B. A., Criqui, M. H., White, H. y Dimsdale, J. E. (2004). Conceptual foundations of the UCSD statin study: A randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior, and biochemistry. *Archives of Internal Medicine*, 164(2), 153-162.
- Gourley, S. L., Debold, J. F., Yin, W., Cook, J. y Miczek, K. A. (2005). Benzodiazepines and heightened aggressive behavior in rats: Reduction by GABA(A)/alpha(1) receptor antagonists. *Psychopharmacology*, 178(2-3), 232-240.
- Gregg, T. R. y Siegel, A. (2001). Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: Implications for human aggression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 25(1), 91-140.
- Guastella, A. J., Kenyon, A. R., Alvares, G. A., Carson, D. S. y Hickie, I. B. (2010). Intranasal arginine vasopressin enhances the encoding of happy and angry faces in humans. *Biological Psychiatry*, 67(12), 1220-1222.
- Haller, J., Makara, G. B. y Kruk, M. R. (1998). Catecholaminergic involvement in the control of aggression: Hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22(1), 85-97.
- Hrabovszky, E., Halasz, J., Meelis, W., Kruk, M. R., Liposits, Z. y Haller, J. (2005). Neurochemical characterization of hypothalamic neurons involved in attack behavior: Glutamatergic dominance and co-expression of thyrotropin-releasing hormone in a subset of glutamatergic neurons. *Neuroscience*, 133(3), 657-666.
- Kaplan, J. R., Shively, C. A., Fontenot, M. B., Morgan, T. M., Howell, S. M., Manuck, S. B., ... Mann, J. J. (1994). Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosomatic Medicine*, 56(6), 479-484.
- Kew, J. N. y Kemp, J. A. (2005). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*, 179(1), 4-29.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U. y Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435(7042), 673-676.
- Kriegsfeld, L. J., Dawson, T. M., Dawson, V. L., Nelson, R. J. y Snyder, S. H. (1997). Aggressive behavior in male mice lacking the gene for neuronal nitric oxide synthase requires testosterone. *Brain Research*, 769(1), 66-70.
- Lee, R. J., Coccaro, E. F., Cremers, H., McCarron, R., Lu, S. F., Brownstein, M. J. y Simon, N. G. (2013). A novel V1a receptor antagonist blocks vasopressin-induced changes in the CNS response to emotional stimuli: an fMRI study. *Frontiers in System Neuroscience*, 7, 100.
- López-Muñoz, F., Álamo, C. y Cuenca, E. (2000). Bases neurobiológicas de la agresividad. *Archivos de Psiquiatría*, 63, 197-220.
- Luppino, D., Moul, C., Hawes, D. J., Brennan, J. y Dadds, M. R. (2014). Association between a polymorphism of the vasopressin 1B receptor gene and aggression in children. *Psychiatric Genetics*, 24(5), 185-190.
- Macdonald, G. y Leary, M. R. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological Bulletin*, 131(2), 202-223.
- Mandel, P., Mack, G. y Kempf, E. (1979). Molecular basis of some models of aggressive behavior. En M. Sandler (ed.), *Psychopharmacology of aggression* (pp. 95-110). Nueva York: Raven Press.
- Marsh, L. y Krauss, G. L. (2000). Aggression and violence in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 1(3), 160-168.
- Martin, J. (2007). Neuroreguladores cerebrales de la agresión. *Psicofarmacología de las conductas agresivas. Méthode*, 123-127.
- McFarland, K., Davidge, S. B., Lapish, C. C. y Kalivas, P. W. (2004). Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *The Journal of Neuroscience: The Official*



- Journal of the Society for Neuroscience*, 24(7), 1551-1560.
- Mehta, A. K. y Ticku, M. K. (1999). An update on GABAA receptors. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 29(2-3), 196-217.
- Miczek, K. A., Faccidomo, S. P., Fish, E. W. y De Bold, J. F. (2007). *Neurochemistry and molecular neurobiology of aggressive behavior*.
- Miczek, K. A., Barros, H. M., Sakoda, L. y Weerts, E. M. (1998). Alcohol and heightened aggression in individual mice. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22(8), 1698-1705.
- Miczek, K. A., Fish, E. W. y De Bold, J. F. (2003). Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Hormones and Behavior*, 44(3), 242-257.
- Monroe, R. R. (1978). *Brain dysfunction in aggressive criminals*. Lexington: DC Health and Company.
- Moya-Albiol, L. (2014). *La empatía. Entenderla para entender a los demás*. Barcelona: Plataforma.
- Murphy, S. M., McPherson, S. y Robinson, K. (2014). Non-medical prescription opioid use and violent behaviour among adolescents. *Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 26(1), 35-47.
- Nelson, R. J. y Chiavegatto, S. (2001). Molecular basis of aggression. *Trends in Neurosciences*, 24(12), 713-719.
- Nelson, R. J. y Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(7), 536-546.
- Niehoff, D. (2000). *Biología de la violencia*. Barcelona: Ariel.
- Olf, M., Frijling, J. L., Kubzansky, L. D., Bradley, B., Ellenbogen, M. A., Cardoso, C., ... Van Zuiden, M. (2013). The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: an update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1883-1894.
- Ragnauth, A. K., Devidze, N., Moy, V., Finley, K., Goodwillie, A., Kow, L. M., ... Pfaff, D. W. (2005). Female oxytocin gene-knockout mice, in a semi-natural environment, display exaggerated aggressive behavior. *Genes, Brain, and Behavior*, 4(4), 229-239.
- Reif, A., Jacob, C. P., Rujescu, D., Herterich, S., Lang, S., Gutknecht, L., ... Lesch, K. P. (2009). Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Archives of General Psychiatry*, 66(1), 41-50.
- Ricci, L. A., Grimes, J. M., Knyshevski, I. y Melloni, R. H. (2005). Repeated cocaine exposure during adolescence alters glutamic acid decarboxylase-65 (GAD65) immunoreactivity in hamster brain: Correlation with offensive aggression. *Brain Research*, 1035(2), 131-138.
- Rosenkranz, J. A. y Grace, A. A. (2002). Cellular mechanisms of infralimbic and prelimbic prefrontal cortical inhibition and dopaminergic modulation of basolateral amygdala neurons in vivo. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(1), 324-337.
- Siegel, A., Roeling, T. A., Gregg, T. R. y Kruk, M. R. (1999). Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(3), 359-389.
- Siever, L. J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *The American Journal of Psychiatry*, 165(4), 429-442.
- Stork, O., Ji, F. Y., Kaneko, K., Stork, S., Yoshinobu, Y., Moriya, T., ... Obata, K. (2000). Postnatal development of a GABA deficit and disturbance of neural functions in mice lacking GAD65. *Brain Research*, 865(1), 45-58.
- Strathearn, L. (2011). Maternal neglect: oxytocin, dopamine and the neurobiology of attachment. *Journal of Neuroendocrinology*, 23(11), 1054-1065.
- Symons, F. J., Thompson, A. y Rodríguez, M. C. (2004). Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: A quantitative synthesis. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 10(3), 193-200.
- Takahashi, A., Kwa, C., De Bold, J. F. y Miczek, K. A. (2010a). GABAA receptors in the dorsal raphé nucleus of mice: escalation of aggression after alcohol consumption. *Psychopharmacology*, 211, 467-477.
- Takahashi, A., Shimamoto, A., Boyson, C. O., De Bold, J. F. y Miczek, K. A. (2010b). GABAB receptor modulation of serotonin neurons in the dorsal raphé nucleus and escalation of aggression in mice. *Journal of Neuroscience*, 30, 11771-11780.
- Uzefovsky, F., Shalev, I., Israel, S., Knafo, A. y Ebstein, R. P. (2012). Vasopressin selectively impairs emotion recognition in men. *Psychoneuroendocrinology*, 37(4), 576-580.
- Vanover, K. E., Suruki, M., Robledo, S., Huber, M., Wieland, S., Lan, N. C., ... Carter, R. B. (1999). Positive allosteric modulators of the GABA(A) receptor: Differential interaction of benzodiazepines and neuroactive steroids with ethanol. *Psychopharmacology*, 141(1), 77-82.
- Veenema, A. H. y Neumann, I. D. (2007). Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping: A comparative study in mouse and rat selection lines. *Brain, Behavior and Evolution*, 70(4), 274-285.
- Vekovischeva, O. Y., Aitta-Aho, T., Echenko, O., Kankaanpaa, A., Seppala, T., Honkanen, A., ... Korpi, E. R. (2004). Reduced aggression in AMPA-type glutamate receptor GluR-A subunit-deficient mice. *Genes, Brain,*

- and Behavior*, 3(5), 253-265.
- Věvera, J., Zukov, I., Morcinek, T. y Papezova, H. (2003). Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 18(1), 23-27.
- Vogel, F., Wagner, S., Baskaya, O., Leuenberger, B., Mobascher, A., Dahmen, N., ... Tadic', A. (2012). Variable number of tandem repeat polymorphisms of the arginine vasopressin receptor 1A gene and impulsive aggression in patients with borderline personality disorder. *Psychiatric Genetics*, 22(2), 105-106.
- Wersinger, S. R., Caldwell, H. K., Christiansen, M. y Young, W. S. (2007). Disruption of the vasopressin 1b receptor gene impairs the attack component of aggressive behavior in mice. *Genes, Brain, and Behavior*, 6(7), 653-660.
- Yap, J. J., Covington, H. E., 3rd, Gale, M. C., Datta, R. y Miczek, K. A. (2005). Behavioral sensitization due to social defeat stress in mice: Antagonism at mGluR5 and NMDA receptors. *Psychopharmacology*, 179(1), 230-239.
- Wersinger, S. R., Caldwell, H. K., Christiansen, M. y Young, W. S. (2007). Disruption of the vasopressin 1b receptor gene impairs the attack component of aggressive behavior in mice. *Genes Brain and Behavior*, 6(7), 653-660.
- White, H. R., Jarrett, N., Valencia, E. Y., Loeber, R. y Wei, E. (2007). Stages and sequences of initiation and regular substance use in a longitudinal cohort of black and white male adolescents. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 68, 173-181.
- Zai, C. C., Muir, K. E., Nowrouzi, B., Shaikh, S. A., Choi, E., Berall, L., ... Kennedy, J. L. (2012). Possible genetic association between vasopressin receptor 1B and child aggression. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 784-788.
- Zak, P. J., Stanton, A. A. y Ahmadi, S. (2007). Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS One*, 2(11), e1128.

## 9

# Interacción testosterona y agresión: evolución y estado actual de la cuestión\*

LUIS MOYA ALBIOL  
MIGUEL ÁNGEL SERRANO ROSA  
JESÚS MARTÍN RAMÍREZ

### 1. INTRODUCCIÓN: LA TESTOSTERONA COMO PRINCIPAL ANDRÓGENO

Al igual que ocurre con las estructuras neuronales o los neurotransmisores, hay diversas hormonas que tienen un papel importante en la agresión y violencia humanas. Hasta los años setenta se pensaba que la testosterona (T) era la única sustancia relacionada con la conducta agresiva de acuerdo a un modelo unidireccional, según el cual un mayor nivel de T producía mayor nivel de agresión. En aquella época, la mayoría de los estudios analizaban los efectos de la administración de T en roedores macho gonadectomizados. En la actualidad, la literatura científica sugiere que el comportamiento agresivo está mediado por una compleja interacción mutua de diversos sistemas hormonales, entre los que se destacaría el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG), con diversos neurotransmisores y otras sustancias, con factores genéticos y, por supuesto, con el ambiente, que engloba factores fundamentales como el abuso de sustancias psicoactivas o el maltrato infantil.

Dentro del grupo de andrógenos, ha sido la T la hormona que más se ha relacionado con la agresión, tanto en animales como en humanos (Nelson, 2000). Junto a otros efectos, como un incremento de la motivación sexual, de la activación general o arousal y de la capacidad visuoespacial, y un deterioro de la fluidez verbal, los andrógenos producen un incremento de la irritabilidad y hostilidad y una mayor predisposición hacia la conducta agresiva y violenta, ya que pueden disminuir el umbral para que aparezca. Sin embargo, a pesar de que es clara la relación entre agresión y T (Van Anders y Watson, 2006), y de que esta última se considera el regulador por excelencia de la agresión, no se ha establecido una relación causal. Así, los andrógenos podrían ser considerados como un factor modulador que, junto a muchos otros (serotonina, genética, experiencia previa, consumo de drogas, maltrato infantil, etc.), incrementa la probabilidad de que aparezca la agresión y la violencia (Archer, 2006).

## **1.1. El papel de la LH y la FSH**

El eje HHG parte de dos hormonas, conocidas como gonadotropinas (hormona luteinizante –LH– y la hormona folículo-estimulante –FSH–). Concretamente, la LH es segregada de forma pulsátil en varones, mientras que en mujeres sigue una liberación cíclica, interactuando con la FSH para controlar el ciclo menstrual. Esta última hormona produce el crecimiento y maduración del esperma y de los conductos seminíferos, con el consecuente agrandamiento testicular. En el caso de las mujeres, la FSH controla el crecimiento de los ovocitos, lo que explica por qué sus niveles son especialmente altos sobre las 20-30 semanas de gestación, momento en que se produce el crecimiento inicial de los ovocitos.

A pesar de ser el punto inicial del eje, estas hormonas no han sido suficientemente relacionadas con agresión. Así, en un trabajo llevado a cabo en adolescentes de entre 9 y 14 años, se hipotetizó que si las gonadotropinas modulan los efectos del estrés sobre la T, los adolescentes con problemas relacionados con la conducta agresiva mostrarían niveles inferiores de LH y FSH, mientras que aquellos con alta competencia social tendrían niveles más altos. Los resultados mostraron que los chicos con mayores puntuaciones en actitud rebelde mostraban menores niveles de FSH, pero sorprendentemente también tenían mayores niveles de LH y de dehidroepiandrosterona (Susman y cols., 1987). Analizando la misma muestra de sujetos, Nottelmann y cols. (1987) observaron que los chicos con problemas de adaptación y ajuste social mostraban un perfil hormonal similar al descrito en aquellos con conductas agresivas. Posteriormente, en otro trabajo, se describió que chicos con tendencias agresivas y una alta actitud rebelde mostraban mayores niveles de FSH, contradiciendo la hipótesis anteriormente planteada, según la cual los estresores suprimen los ejes gonadales (Susman y cols., 1996). Por todo ello, no está delimitado con exactitud el papel de estas hormonas en la violencia. Parece ser que tendrían un efecto indirecto, actuando como moderadores de la producción de T. En definitiva, aunque tanto la LH como la FSH forman parte del eje HHG, su papel sobre la conducta agresiva y violenta no ha sido totalmente esclarecido. De hecho, toda la atención se ha puesto en los andrógenos y, en menor medida, en los estrógenos y progestágenos.

El objetivo de este capítulo es analizar la controvertida relación existente entre la T y la agresión y la violencia, ya que se considera que esta hormona es la que mayor influencia tiene sobre dichos comportamientos (Nelson y Trainor, 2007). Antes de explicar los principales datos obtenidos en humanos, ofrecemos algunos esbozos sobre la amplia investigación llevada a cabo en animales, fundamentalmente en roedores.

## **2. ESTUDIOS EN ROEDORES**

La administración de T exógena incrementa los niveles de agresión en distintas

especies animales (Wingfield, 1984; De Ridder y cols., 2000; Peters, 2002). En estos trabajos se ha indicado que la agresión está modulada por los efectos organizadores y activadores de los andrógenos (Lederhendler, 2003). De este modo, además de organizar el cerebro siguiendo un patrón masculino, los receptores para andrógenos promueven el desarrollo de la conducta de lucha a través del juego (Field y cols., 2006). Tras la pubertad, la T (o su conversión en estrógenos) estimula los circuitos neurales que fueron organizados perinatalmente. En general, las investigaciones con animales han aportado una amplia evidencia empírica en apoyo de la existencia de una relación recíproca entre T y agresión, en la que la T facilita la agresión y ésta, a su vez, influye en los niveles de T (Brain y Haug, 1992; Birger y cols., 2003).

Los mediadores neuroendocrinos de la conducta agresiva en diferentes cepas de ratas y ratones son, principalmente, los andrógenos y los estrógenos. Además, los efectos de la T sobre la agresión son variables y dependientes de la genética de los animales. Así, por ejemplo, la T incrementa la agresión en ratones de la cepa C57BL/6J, mientras que la conversión de la T en estradiol por medio de la aromatasa es necesaria para que aumente en ratones CF-1 (Simon y cols., 1998). Estos esteroides promueven la agresión a nivel del septum lateral, el área preóptica medial, la amígdala y la parte dorsal del rafe. Al igual que ocurre con la castración y con la terapia de reemplazamiento de andrógenos para la agresión en machos, los ratones macho con una mutación espontánea que inhibe la producción de la forma larga de los receptores para andrógenos no son agresivos (Siegel y cols., 1999).

Una de las variables fundamentales que median la relación entre T y agresión en roedores son las diferencias individuales entre sujetos. De este modo, los niveles de T en sangre no correlacionan de forma unánime con la conducta agresiva en ratones. En un estudio, se clasificó a los animales como agresivos o no agresivos. Tras su castración, todos se mostraron pasivos por igual, pero la administración posterior de T hizo que los machos previamente agresivos volviesen a serlo, mientras que los que previamente no eran agresivos permaneciesen dóciles. Es probable que las diferencias individuales en agresividad se deban a diferencias en la sensibilidad de los receptores o en la capacidad de los andrógenos para alterar la percepción de un estímulo provocador de agresión. Muchas especies de roedores necesitan andrógenos, tanto para la organización temprana como para la activación posterior de la conducta agresiva. La agresión entre roedores machos está controlada por los circuitos neuronales estimulados por los andrógenos, ya que su secreción tiene lugar prenatalmente, después disminuye y vuelve a incrementarse a partir de la pubertad, momento en el que empieza este tipo de agresión. Los estudios ya clásicos pusieron de manifiesto que la castración reducía la agresividad, y que la administración posterior de T la restablecía.

La androgenización temprana tiene un efecto organizador sobre la conducta sexual, pero también sobre la conducta agresiva, ya que la exposición temprana a andrógenos estimula el desarrollo de circuitos neuronales sensibles a la T que facilitan la agresión

entre machos. La exposición a andrógenos en una etapa temprana de la vida reduce la cantidad de estas hormonas que será necesaria para activar la conducta agresiva en una etapa posterior, por lo que la androgenización temprana sensibiliza los circuitos neuronales. Cuando una hembra gestante está sometida a estrés, la prole masculina muestra menor conducta sexual, ya que el estrés interfiere con la secreción prenatal de andrógenos. Del mismo modo, el estrés prenatal reduce la agresión entre machos en la edad adulta. Los andrógenos estimulan la conducta sexual masculina a través de su interacción con los receptores para andrógenos que se ubican en el área preóptica medial (APM) del hipotálamo. Esta región parece ser también importante como mediadora de los efectos de los andrógenos sobre la agresión entre machos. Así, la administración de T en el APM reinstaura la agresión entre machos en ratas castradas (Carlson, 2006).

En la pubertad se produce un incremento de los niveles de T y de la agresividad. Si la castración se lleva a cabo antes de la pubertad, los animales no son agresivos. La castración en la edad adulta es eficaz en reducir la agresión entre machos, pero no la territorial, aunque es importante tener en cuenta la experiencia previa, ya que los animales que han tenido experiencia anterior de victoria mantienen o muestran en mayor medida la conducta agresiva que aquellos que han sido derrotados. En general, la castración reduce considerablemente los niveles de andrógenos y, en muchas especies animales, la agresión entre machos. Sin embargo, estudios más actuales utilizando un paradigma similar han documentado algunas excepciones en diversas especies animales, como en los ratones de las praderas (Demas y cols., 1999; Trainor y cols., 2006).

La agresión entre hembras se ve también facilitada por la T. La administración de T a ratas hembra ovariectomizadas incrementa la agresividad entre hembras, mientras que la administración de estradiol la disminuye. Los andrógenos tienen un efecto organizador sobre la agresión en roedores hembra, ya que la posición en el útero durante la gestación ha mostrado ser una variable importante a la hora de delimitar la agresión mostrada por las hembras en la edad adulta. Las hembras ubicadas entre dos machos son más propensas a exhibir agresividad contra otras hembras que las ubicadas entre macho y hembra, y éstas, a su vez, que las ubicadas entre dos hembras. Además, las primeras también exhiben mayor agresión maternal y durante la gestación. Sin embargo, los resultados sobre la posición uterina no son unánimes, ya que, por ejemplo, no se encontraron en ratones hembras de dos cepas distintas (CF-1 y CK (C57BL/6J)) al ser evaluadas a los nueve meses de edad (Cologer-Clifford y cols., 1992).

En la última década se ha relacionado la T con la agresión parental en distintas especies de animales. Tradicionalmente, se ha obviado el papel del macho en el cuidado de las crías (salvo en algunas especies), pero en la actualidad se está observando que la T ejerce un papel importante, ya que niveles bajos de T influyen en el comportamiento parental de los machos (Marler y cols., 2003). Sin embargo, es difícil determinar de modo concreto el papel de la T en la conducta parental y los mecanismos subyacentes (Hanson y cols., 2009). De hecho, se ha comprobado que esta conducta influye en el

desarrollo de la agresión de las crías y en los sustratos neuronales concomitantes (Frazier y cols., 2006).

### **3. ESTUDIOS EN PRIMATES NO HUMANOS**

Los machos de muchas especies de primates no humanos son más agresivos que las hembras. Los machos participan más en juegos frenéticos, en persecuciones y en conductas amenazadoras e inician el juego con mayor frecuencia que las hembras. En los macacos, el incremento de la inclinación hacia la agresión de los machos (real o en el juego) parece requerir sólo de la exposición prenatal a los andrógenos, ya que los machos castrados no difieren de los intactos en las conductas de juego señaladas (Nelson, 1996).

La influencia de las hormonas sobre el comportamiento agresivo en primates macho depende de las especies. Algunas especies de primates se ven más influidas que otras por los efectos de las hormonas. En los monos ardilla, las fluctuaciones estacionales de los niveles hormonales que acompañan a los ciclos de celo se corresponden con las fluctuaciones en la frecuencia e intensidad de los conflictos entre machos adultos. Sin embargo, en macacus rhesus (congénitamente hostiles) la relación entre T y agresión es más compleja, ya que los cambios en los niveles hormonales inducidos estacional o quirúrgicamente no alteran la conducta agresiva (Niehoff, 2000), pero los monos rhesus macho jóvenes se implican en más amenazas y juegos violentos o rudos que las hembras. Además, cuando se administra T a hembras preñadas en la última parte de la gestación, sus crías hembras exhiben las conductas de juego masculinas, aunque su apariencia genital externa es femenina, lo que muestra que la masculinización conductual es independiente de la genital.

En definitiva, los estudios en primates no humanos parecen indicar que no existe una relación positiva entre los niveles de T y la agresión, sino entre la agresión y los incrementos de T (Ross y cols., 2004). Además, tras revisarse los aspectos psicofisiológicos de la agresión en primates no humanos, se concluyó que la relación entre las variables fisiológicas y la agresión es muy compleja, y, en algunas ocasiones, contradictoria (Hones y Marín, 2006).

### **4. INVESTIGACIONES EN HUMANOS**

Uno de los argumentos más conocidos a favor del papel central de los andrógenos en la conducta agresiva es que, en la mayoría de las especies animales, la agresión física predomina entre los machos. En los seres humanos, la mayor parte de las agresiones físicas se producen entre hombres jóvenes, quienes muestran los niveles más altos de T, produciéndose una disminución gradual de los mismos conforme se avanza en edad. También hay otras variables que intervienen en esa relación, como la experiencia previa,

el tipo de agresión o las diferencias individuales entre sujetos (Archer, 2006; Trainor y cols., 2006).

## **4.1. Estudios en hombres**

La secreción de andrógenos en varones se incrementa en tres períodos diferenciados de la vida. El primer pico se produce en el período fetal, aproximadamente desde la undécima semana de la gestación hasta el nacimiento, momento en que los niveles decaen velozmente (durante este período, los andrógenos producen la diferenciación de los genitales externos y del hipotálamo en sentido masculino). El segundo pico tiene lugar desde los dos meses tras el nacimiento hasta algunos meses después, pero su función no está todavía esclarecida. El tercer y más largo de los picos ocurre en la pubertad y regula el crecimiento, la maduración de los órganos sexuales y la aparición de los caracteres sexuales secundarios. Este último incremento es evidente entre los 10 y 12 años de edad, y requiere la acción conjunta con la hormona del crecimiento (GH) para que tenga lugar el efecto completo del crecimiento en el adolescente. Así, los niveles plasmáticos de T se asocian con los comportamientos agresivos y la impulsividad agresiva a lo largo de la vida (Yu y Shi, 2009).

Aunque hay una sólida evidencia empírica para establecer un nexo causal entre T y agresión en animales, los resultados de los estudios en humanos no son unánimes (Carré y cols., 2009). La relación positiva entre T y agresión es más consistente en este caso cuando la hormona es medida en respuesta a interacciones competitivas (en contraposición a respuestas en un cuestionario), tanto de forma directa como vicariamente (Trainor y cols., 2006). Con el fin de ofrecer de forma estructurada los principales resultados de los trabajos realizados en humanos, se describirá, en primer lugar, la relación entre T y agresión en la infancia, para continuar con el período de la adolescencia y finalizar con la edad adulta. A este respecto, es importante indicar que el rol de los factores endocrinos en el comportamiento agresivo de niños y adolescentes no ha sido estudiado suficientemente. En la tabla 9.1 se muestran, de forma resumida, los resultados obtenidos en los principales estudios llevados a cabo sobre la relación entre T y agresión, indicándose el tipo de muestra, la edad y el género de la misma. A continuación, se describirán los estudios mencionados diferenciados en función del género y la edad de los sujetos.

### **4.1.1. Infancia**

Los testículos producen T durante la gestación, y también producen picos de T un mes o dos después del nacimiento, para declinar después hasta un nivel bajo que se mantiene en la infancia (Winter y cols., 1976; Mazur y Booth, 1998). Los andrógenos están en sus niveles más bajos en la etapa preescolar, por lo que la mayor parte de la T



circundante en niños prepúberes es producida por la corteza adrenal. En esta etapa, y en contraste con lo que ocurre en la adolescencia, los niveles de T son relativamente estables.

Los niños tienden a ser más agresivos que las niñas; y aquellos expuestos a andrógenos antes del nacimiento (androgenización prenatal) muestran un mayor nivel de agresividad que los que no lo han sido. Las niñas cuyas madres han padecido hiperplasia adrenal congénita en la gestación eligen juegos más violentos que sus iguales, y suelen escoger con mayor frecuencia a niños que a niñas como compañeros de juegos. Tanto los niños como las niñas expuestos a andrógenos prenatalmente, escogían con mayor frecuencia respuestas de agresión física para resolver hipotéticos conflictos interpersonales que sus hermanos/as no expuestos a esta condición.

Hasta la década de los años noventa del siglo pasado no se investigó la relación entre T y agresión en niños. Constantino y cols. (1993) sugirieron que la T podría estar relacionada con la agresión en niños de entre 4 y 10 años, pero no obtuvieron relaciones significativas. Sin embargo, un estudio posterior relató la existencia de una correlación positiva y significativa entre la agresión en las relaciones sociales y la T en niños de entre 4 y 5 años, pero no en niñas. Además, la relación se estableció en el contexto de interacciones sociales como ante amenazas, agresiones, conductas de defensa y de evitación, pero no en el juego (Sánchez-Martín y cols., 2000). Estos hallazgos confirman la hipótesis de que la T tiene un papel importante en todas las conductas sociales y no únicamente en la agresión, además de poner de manifiesto que el desarrollo de las diferencias conductuales relacionadas con el género se produce a una edad temprana.

**TABLA 9.1**

*Resumen de los estudios que encuentran evidencias a favor y en contra de la relación entre T y agresión. Casi todos los estudios se han realizado en hombres, salvo los indicados con el término «mujeres». Cuando en el tipo de muestra indica hombres, mujeres o adolescentes, se refiere a que es una muestra no patológica ni con problemas relacionados con la agresión*

Edad	Hallazgos positivos		Hallazgos negativos	
	Estudio	Tipo de muestra	Estudio	Tipo de muestra
Infancia	Sánchez-Martín y cols., 2000 Chancea y cols., 2000	4-5 años 5-11 años	Constantino y cols., 1993 Van Goozen y cols., 1998	4-10 años Prepúberes antisociales
	Schalling y cols., 1980 Dabbs y cols., 1988 Scerbo y Koldo, 1994 Granger y cols., 2003	Delincuentes adolescentes Crímenes violentos Adolescentes	Udry, 1990 Susman y cols., 1996 Schaal y cols.,	Adolescentes agresivos Adolescentes agresivos

<b>Adolescencia</b>	Archer y cols., 2005	agresivos	1996	Adolescentes
	Vermeersch y cols., 2008	Conducta disruptiva		agresivos
<b>Adulthood</b>	Yu y Shi, 2009	Adolescentes		
		agresivos		
		Adolescentes		
		agresivos		
		Adolescentes		
		agresivos		
	Ehrenkranz y cols., 1974	Conductas agresivas	Gladue, 1991	Mujeres
	Dabbs y cols., 1987	Criminales violentos	Dabbs y Hargrove, 1997	agresivas
	Christiansen y Knussman, 1987	Personalidad dominante		Mujeres
	Dabbs y cols., 1988	Mujeres delincuentes violentas		agresivas
	Salvador, Simón y Suay, 1990	Deportistas (judokas)		
	Dabbs y Morris, 1990	Personalidad antisocial		
Virkkunen y cols., 1994	Criminales violentos			
Suay y cols., 1996	Deportistas (judokas)			
Banks y Dabbs, 1966	Mujeres delincuentes			
Mazur y Booth, 1998	Mujeres delincuentes violentas			
Carré y McCormick, 2008	Hombres agresivos			
Hermans y cols., 2008	Hombres agresivos			
Carré y cols., 2009	Hombres agresivos			

En otro estudio, se analizó la relación entre T y agresión en chicos prepúberes que habían sido diagnosticados de trastornos de conducta antisocial. Se observaron mayores niveles de dehidroepiandrosterona y de androstenediona, pero no de T (Van Goozen y cols., 1998), lo que puso en tela de juicio el empleo de la T como un marcador biológico adecuado para evaluar la agresividad en la infancia. Sin embargo, la T fue asociada con la agresión (especialmente en los chicos de mayor edad), y con una baja implicación social en diversas actividades (fundamentalmente en los chicos menores) en una muestra de chicos de entre 5 y 11 años, algunos de los cuales no mostraban alteraciones de conducta y otros presentaban trastornos de la conducta agresiva (Chancea y cols., 2000).

La falta de claridad en los hallazgos en niños prepúberes puede ser parcialmente debida a sus bajos niveles de T. En resumen, se ha descrito una falta de asociación entre T y agresión en niños con trastorno disruptivo de la conducta (Van Goozen y cols., 1998), y la falta de diferencias significativas en los niveles de T al comparar entre niños altamente agresivos de entre 4 y 10 años de edad y controles (Constantino y cols., 1993). Por el contrario, otro estudio ha indicado que hay una asociación positiva entre T y agresión en niños, pero no en niñas (Sánchez-Martín y cols., 2000).

El número de investigaciones que han estudiado la relación entre un marcador periférico de la exposición prenatal a la T conocido como la ratio D2:D4 y el comportamiento se ha incrementado considerablemente en la última década. Se trata del cociente entre la longitud de los dedos índice y anular y se relaciona de forma inversa

con la T prenatal, es decir, una mayor exposición prenatal se asociaría a una menor ratio D2:D4. A pesar del elevado número de estudios que han utilizado dicho indicador, son escasos los que se han centrado en analizar la relación con la violencia. Sin embargo, los resultados obtenidos son bastante unánimes, ya que la mayor exposición prenatal a la T (o menor ratio D2:D4) ha sido asociada a un mayor riesgo de violencia durante la edad adulta (Bailey y Hurd, 2005; Butovskaya y cols., 2013; Hurd y cols., 2011; Kilduff y cols., 2013; Kuepper y Hennig, 2007).

En hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja se ha descrito una menor ratio D2:D4 en comparación con individuos no violentos (Romero-Martínez y cols., 2013b). La mayor exposición prenatal a la T podría relacionarse con la mayor sensibilidad a sus efectos durante la etapa adulta. En línea con esta hipótesis, dicho estudio reveló que la menor ratio D2:D4 se asociaba con los mayores niveles circulantes de T durante la etapa adulta únicamente en el caso de los hombres violentos (Romero-Martínez y cols., 2013b). Esta relación no era directa sino que estaba mediada por distintas variables sociocognitivas que facilitaban la expresión de la violencia. La mayor exposición prenatal o menor ratio D2:D4 se relacionaba con una mayor impulsividad y con una menor empatía cognitiva (tanto la descodificación emocional como la toma de perspectiva), que a su vez se asociaban con la mayor probabilidad de expresar la ira (Romero-Martínez y cols., 2013a). Cabe destacar que el poder predictivo de este indicador es muy limitado y que los estudios realizados son en su mayoría correlacionales. Además, diversos investigadores han criticado duramente su empleo para inferir la exposición prenatal a la T. Por tanto, hay que interpretar cautelosamente los resultados y emplear dicho indicador junto a otros parámetros psicobiológicos y genéticos que permitan incrementar la validez de los resultados obtenidos.

#### 4.1.2. Adolescencia

La adolescencia se ha asociado con el comportamiento de búsqueda de placer que parece generado por la activación puberal del eje HHG (Sato y cols., 2008). Así, los niveles de T en varones comienzan a incrementarse a los 10 años de edad, aumentan rápidamente durante los años siguientes y empiezan a estabilizarse a un nivel alto a la edad de 14 años, momento en el que el comportamiento agresivo empieza a manifestarse de una forma patente. En la pubertad se produce un incremento de los niveles de T en varones (desde 100 ng/dl en prepúberes hasta 10 o más veces ese valor en adultos), acompañado de una mayor agresividad y de un incremento de las disputas relacionadas con el estatus. Por tanto, los incrementos en T están relacionados con los aumentos en la conducta agresiva y violenta, lo cual explica por qué la T ha sido la hormona más estudiada en la investigación científica sobre la agresión.

En esta línea, se han obtenido correlaciones positivas entre las puntuaciones en diversos tests de agresión y los niveles hormonales, aunque no de forma consistente. Del

mismo modo, en algunas de las investigaciones con delincuentes adolescentes se ha descrito una correlación positiva entre delincuencia y nivel de andrógenos. En un trabajo llevado a cabo en varones entre 15 y 17 años se halló una correlación significativa entre niveles de T y agresión física y verbal (Olweus y cols., 1988). Además, la T estaba más vinculada con la agresión cuando la conducta violenta era una reacción a una proposición que se percibía como amenaza (respuesta a una provocación). Los chicos con altos niveles de T eran más impacientes e irritables, se frustraban fácilmente, se ofendían muy pronto y mostraban mayor tendencia a iniciar luchas, en lugar de rechazarlas. Según estos investigadores, la T no conducía de forma causal y determinante a la agresión, sino que «magnificaba la disposición del sujeto a responder de forma vigorosa a las amenazas y provocaciones». De esta forma se describió un efecto indirecto de la T sobre la agresión mediado por la baja tolerancia a la frustración.

Sin embargo, los datos recogidos por Susman y cols. (1996) durante una década mostraron que el comportamiento delincuente, los problemas de adaptación y el carácter rebelde en chicos adolescentes de entre 10 y 14 años se asociaba con niveles más bajos de T, o que no había asociación alguna entre la agresión y la T en ese rango de edad. Para estos autores, los incrementos de T en la pubertad no tienen un efecto directo sobre la conducta agresiva, sino que pueden ser considerados uno de los múltiples factores biológicos que influirán en esta conducta en interacción con procesos psicológicos, como la emocionalidad y las variables de personalidad, y contextuales, como la estructura familiar, la escuela y el grupo de iguales. Así, por ejemplo, un adolescente con altas tendencias agresivas y altos niveles de T puede convertirse en un adulto no agresivo al interactuar con una familia tolerante y prosocial y al tener acceso a una educación adecuada. En otras ocasiones se ha hallado escasas correlaciones significativas entre la T y la agresión en adolescentes, por lo que esta hormona no tendría un papel directo y causal, sino que podría ser considerada como un modulador de la aparición de la conducta. En un estudio reciente, se han descrito mayores niveles de T en adolescentes agresivos que en controles no agresivos, así como la existencia de correlaciones positivas entre la T y las puntuaciones de un cuestionario que evalúa agresión (cumplimentado por los padres) en ambos grupos. Este resultado fue consistente para ambos géneros (Yu y Shi, 2009) y va en la línea de otros trabajos previos (Archer y cols., 2005; Vermeersch y cols., 2008).

Tal y como argumentó Sapolsky (1991), los niveles de T pueden ser entendidos más como una señal de éxito social que de agresión física. Este investigador analizó las influencias conductuales de la T y el cortisol en babones macho que se encontraban en su contexto natural, concluyendo que la agresividad y el estatus social estaban asociados con una alta T, mientras que los sujetos subordinados presentaban bajos niveles de esta hormona. Las conclusiones mencionadas guardan paralelismo con un estudio de Schaal y cols. (1996), en el que se analizó la relación de la T con la dominancia social y la agresión física en chicos. Aquellos que eran percibidos como socialmente dominantes por

sus iguales no familiares (amigos, compañeros de escuela, etc.) entre los 6 y los 12 años mostraban mayores niveles de T a los 13 años que los que eran percibidos como menos dominantes socialmente. Por el contrario, los chicos que tenían un historial de alta agresión física durante el mismo rango de edad mostraron menores niveles de T a los 13 años en comparación con aquellos que no la tenían. Los niveles de T fueron asociados más con el éxito social que con la agresión física. Por ello, los altos niveles de T en chicos adolescentes pueden ser entendidos más como un marcador de éxito social en un contexto determinado que como un ajuste social inadecuado (tal y como ha sido sugerido en otros estudios). Los adolescentes pueden intentar alcanzar estatus social a través de la dominancia y el liderazgo, empleando para ello métodos agresivos y asertivos. Se esperaría que los niveles de T incrementasen si el resultado es exitoso, mientras que si se fracasa, la T podría disminuir, ya que un estatus social negativo ha sido relacionado con el fracaso (Ramírez, 2003).

Para Mazur y Booth (1998) el efecto de la T sobre la conducta se establece en primer término a través de la reorganización a largo plazo del cuerpo, plasmado en el incremento de la talla, de la masa muscular y en la apariencia y caracteres secundarios masculinos. La transición de adolescente a adulto se construye a partir de estructuras neuronales formadas perinatalmente. La maduración de estas estructuras produce efectos sociales profundos en adolescentes. Además, sus iguales, padres y otras autoridades los tratan de forma diferente porque se han desarrollado. Así, la T afecta más a la conducta adolescente a través de respuestas sociales indirectas provocadas por la maduración que directamente a través de la activación de los procesos biológicos activados por esta hormona. En este sentido, la activación sexual y los cambios característicos de los adolescentes varones podrían incrementar los niveles de T, y éstos, a su vez, facilitar la conducta competitiva y la agresión (Archer, 2006). Estas conclusiones se basan en el hecho de que los estudios realizados hasta la fecha son poco consistentes a la hora de establecer que los niveles circundantes de T por se afectan a la conducta agresiva tanto como a la masculinización global del cuerpo en la adolescencia.

Contrariamente a los primeros hallazgos descritos en adolescentes varones (Olweus y cols., 1980 y 1988), gran parte de los estudios llevados a cabo en niños y adolescentes mostraron la falta de una conexión clara o de una asociación inconsistente entre andrógenos y agresión. Ello podría estar indicando los diferentes estadios madurativos en los que se han llevado a cabo las diversas investigaciones. En este sentido, la T alcanzaría los niveles consistentes con los efectos activadores de las hormonas únicamente en la adolescencia tardía. Además, también podría estar indicando que los niveles de T en adultos son más una consecuencia que una causa de la agresión, tal y como ha sido sugerido (Brain y Susman, 1996).

Hay que tener en cuenta que la investigación sobre la relación entre los andrógenos gonadales y la agresión no comenzó hasta hace dos décadas. Los estudios llevados a cabo a los 5 años de edad mostraron una relación positiva entre los niveles de T en saliva

y la agresión en el juego en niños pero no en niñas, lo que sugiere que la presencia de T en varones puede desempeñar algún tipo de influencia en la conducta social a una edad temprana, que influiría en el comportamiento en la adolescencia. No obstante, otras investigaciones han observado niveles significativamente mayores de T salivar en niños violentos y con problemas conductuales sólo a la edad de 9-11 años, pero no en edades anteriores.

Otro importante hallazgo es que los altos niveles de andrógenos en sangre en madres durante la gestación pueden ser responsables, al menos parcialmente, de la masculinización de las hijas, tal y como ha sido observado a los 3-4 años de edad. Ello se plasmaba en que las niñas preferían los coches a las muñecas, y los juegos más activos, competitivos y hostiles a aquellos más tranquilos y cooperativos. Sin embargo, los hijos varones de esas madres no mostraron ningún cambio específico en la conducta de juego. La posible consecuencia conductual de las hormonas gonadales ha sido también observada en adolescentes con hipogonadismo de ambos géneros, en los que la administración de esteroides sexuales durante un período de tres meses produjo un incremento de la agresión física, pero no de la agresión verbal. En adolescentes de diversos rangos de edad, se ha descrito una relación positiva entre altos niveles de T en sangre y saliva y la agresión provocada en el caso de los varones. En este sentido, Mattsson y cols. (1980) observaron que los niveles de T en delinquentes adolescentes se relacionaban con autoinformes de agresión verbal, preferencia por los deportes, sociabilidad, extroversión y no conformidad, por lo que concluyeron que estos individuos eran sociables, asertivos y seguros de sí mismos.

Por otra parte, se ha descrito una relación entre la exposición prenatal a la T, la zurdería y la alta delincuencia escolar. Según la teoría de Geschwind y Galaburda (1985), la exposición prenatal a altos niveles de T puede llevar a un incremento de la probabilidad de zurdería. Según estos autores, altos niveles de T durante la gestación producirían una alteración del desarrollo neural del feto, concretamente un crecimiento más lento del hemisferio izquierdo, produciendo una dominancia del hemisferio derecho y aumentando de esta forma la probabilidad de zurdería. Basándose en la relación entre T y dominancia y conducta agresiva establecida por Mazur y Booth (1998), se ha sugerido la posibilidad de una mayor incidencia de conducta antisocial entre zurdos (Coren, 1999). Para verificar esta hipótesis se evaluó la conducta antisocial de 694 hombres mediante siete indicadores de delincuencia (luchas, detenciones, suspensos, violación de la prohibición de fumar, amigos con problemas, problemas con los profesores y faltas frecuentes a las clases) en bachillerato. Los zurdos eran más propensos a realizar esas conductas, lo que interpretaron como evidencia empírica indirecta de los efectos conductuales de la T.

La T desempeñaría un efecto facilitador sobre la agresión, aunque complejo e indirecto, y sensible a las influencias psicosociales del ambiente. Por otra parte, los estrógenos facilitarían también los conflictos en ambos géneros, mediatizando la influencia de la T (Niehoff, 2000). Los hallazgos de que el estrés social y la agresión

están relacionados con los cambios en T sustentan la hipótesis de que las experiencias sociales y los contextos en los que se produce el desarrollo (violencia en la televisión, videojuegos con altos niveles de agresividad, etc.) afectan a los niveles hormonales (Yu y Shi, 2009). En cualquier caso, la relación entre agresión y hormonas gonadales sería bidireccional, siendo únicamente estas últimas uno de los múltiples procesos (junto a otros de tipo biológico, social y cognitivo) que influirían en la agresión en niños y adolescentes.

Por todo lo expuesto, en el caso de los adolescentes se ha hallado correlaciones «modestas» entre T y agresión. Algunos estudios no mostraron consistencia a través de las diferentes medidas conductuales analizadas (Susman y cols., 1987), mientras que otros mostraron que los niveles de T se relacionaban con la agresión física y con la provocada (Olweus y cols., 1988), con el crimen violento (Dabbs y cols., 1988), con la frecuencia e intensidad de conductas agresivas (Scerbo y Koldo, 1994) y con la conducta disruptiva informada por los propios sujetos (Granger y cols., 2003). Así, a pesar de que se han descrito niveles elevados de T en jóvenes antisociales, la relación entre T y agresión en niños y adolescentes no ha aparecido consistentemente en los estudios realizados (Ramírez, 2003). De hecho, Archer (2004) realizó un metaanálisis de las relaciones de agresión entre sexos no encontrando un incremento de agresión en la pubertad, a pesar de que los niveles de T sí aumentan en esta época.

#### 4.1.3. Edad adulta

Los estudios que tratan de relacionar la T con la agresión en adultos son fundamentales para entender la violencia humana. La investigación llevada a cabo sobre esta temática se ha centrado fundamentalmente en hombres, ya que éstos son más agresivos física y explícitamente que las mujeres en todas las sociedades. Por ello, gran parte de la evidencia empírica existente respecto a la relación entre la T y la violencia ha sido obtenida a través de la realización de estudios en hombres. Además, considerando que las mujeres tienen menores niveles de T que los hombres, los resultados que se expondrán tendrán que ser matizados en función del género de la muestra analizada (Strüber y cols., 2008).

En la edad adulta se produce un descenso de la producción de T que va acompañado de una disminución de la agresividad. El nivel de agresión en la edad adulta también es mucho mayor en hombres que en mujeres: el trastorno de personalidad antisocial es tres veces más común en hombres; los violadores, atracadores y genocidas son, fundamentalmente, hombres, y los asesinos sexuales en serie y los crímenes violentos más temidos son exclusivos de hombres. La probabilidad de suicidio es también mayor en hombres (un porcentaje entre 3 y 10 veces mayor que entre mujeres, variable en función del rango de edad).

Muchas investigaciones han evaluado la relación entre T y agresión en varones

adultos (Archer, 2006 y 2009). En general, se distinguen tres formas metodológicas de abordar este tema (Gómez-Jarabo, 1999). La primera es comparando presos violentos y no violentos; los resultados de los diversos estudios planteados siguiendo esta estrategia no han sido unánimes. La segunda forma metodológica es la relación entre T y agresión en la población general; muestra discrepancias, ya que los hombres más violentos no son necesariamente los que presentan mayor nivel de T. La tercera y última estrategia metodológica es a través del análisis de los efectos de tratamientos que aumentan o disminuyen la producción hormonal. Respecto a este último aspecto hay que señalar que la castración no es efectiva para reducir la agresividad en muchos casos, y que el tratamiento con T a hombres hipogonadales o con trastornos de la función sexual no siempre produce un incremento de la agresión. Tanto la castración quirúrgica (incisión en el escroto y extracción de los testículos) como la química (administración de esteroides sintéticos de forma crónica) reducen la agresión relacionada con el sexo, pero no tienen efectos claros sobre otros tipos de agresión. Algunas de las sustancias más empleadas en la castración química que producen una disminución de la libido y de la erección son el acetato de ciproterona y el acetato de medroxiprogesterona. La administración de T a hombres castrados puede producir una reaparición de la conducta violenta.

La relación entre T y agresión en humanos no parece ser directa, ya que la T podría influir sobre otras variables, que, a su vez, influirían sobre la conducta agresiva. Entre ellas se encontrarían las características de personalidad, la experiencia previa o la dominancia. Los resultados que relacionan T y agresividad en humanos son muy controvertidos, ya que mientras algunos estudios han confirmado una correlación positiva ( $r = 0,38$ ) entre T y agresión (aunque con gran variabilidad) tras realizar un metaanálisis de 240 trabajos con distintas muestras como veteranos del ejército de los Estados Unidos de América (Dabbs y Morris, 1990) y presos (Dabbs y Ruback, 1998), otros estudios no han observado relación alguna (Archer, 1991).

También se ha descrito altas concentraciones de T en otras poblaciones caracterizadas por alta agresión, tales como criminales con trastornos de la personalidad, agresores alcohólicos violentos y violadores, aunque no en pacientes con síndrome de descontrol episódico (Coccaro y cols., 2007). Se ha sugerido que el influjo de la T podría ser indirecto, afectando a una mayor competitividad y deseo de control sobre otros (se expresaría agresivamente sólo en determinadas circunstancias), mientras que otros autores plantean como hipótesis que las diferencias de género serían debidas a la historia psicosocial del individuo más que a los niveles hormonales. En cualquier caso, la T y los esteroides sexuales, en general, podrían inducir la agresión e incrementar la responsividad de los circuitos cerebrales relacionados con la agresión social (Hermans y cols., 2008).

Por otro lado, altos niveles de T en saliva, suero y líquido cefalorraquídeo en hombres adultos han sido relacionados con conductas agresivas crónicas (Ehrenkranz y cols., 1974), criminales violentos (Dabbs y cols., 1988; Virkkunen y cols., 1994) y personas con trastorno antisocial de la personalidad (Dabbs y Morris, 1990). En la



población general, también se han relacionado los niveles de T y la personalidad dominante (Mazur y Booth, 1998) y la agresión medida con tests estandarizados y técnicas proyectivas (Christiansen y Knusmann, 1987).

Recientemente, se ha descubierto que la T afecta a la activación de la amígdala y a las respuestas conductuales en jóvenes adultos en situaciones de amenaza (Derntl y cols., 2009). Diversos metaanálisis han obtenido una correlación modesta (entre 0,08 y 0,14) pero estadísticamente significativa entre T y agresión en hombres (Book y cols., 2001; Archer y cols., 2005; Book y Quinsey, 2005). Tomándolos en conjunto, estos metaanálisis sugieren que la relación entre T y agresión es bastante fuerte en los rangos de edad comprendidos entre los 12 y 35 años, pero es mucho menos fuerte en los chicos menores de 12 años y los hombres mayores de 35.

A pesar de los últimos estudios utilizando el metaanálisis como metodología, vemos que no hay una consistencia clara de resultados. La falta de unanimidad entre las investigaciones realizadas podría deberse a diversas variables como las diferencias individuales en el nivel previo de agresividad, ya que los estudios con animales han mostrado que tienen un marcado efecto moderador sobre la relación entre T y conducta agresiva. También explicaría esta falta de consistencia que se suelen evaluar los niveles de T y se correlacionan con los niveles de agresión (evaluados a través de diferentes métodos). Sin embargo, estudios recientes se centran en los incrementos de la T como factor que induce la agresión, habiéndose encontrado resultados positivos en este sentido (Carré y McCormick, 2008; Hermans y cols., 2008; Carré y cols., 2009). Además, una reciente investigación ha mostrado que hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja presentaron mayores niveles de T en respuesta a un estresor de laboratorio, en concreto en la anticipación al estresor y en la recuperación del mismo (Romero-Martínez y cols., 2013b). Uno de los posibles factores que podría subyacer a la perpetración de este tipo de violencia serían los niveles de T circundantes en la edad adulta. De hecho, aquellas parejas heterosexuales cuyos niveles de T eran similares (considerados de acuerdo a los valores estándar para cada género) mostraron mayor riesgo de violencia y un historial con mayor frecuencia de comportamientos violentos. Las parejas en la que los niveles de T fueron diferentes el riesgo de violencia fue menor. Los autores interpretaron dichos hallazgos en la línea de que la T podría ser un correlato del rol dominante en las relaciones de pareja. Así, aquellas parejas con niveles similares de T no tendrían una división clara de los roles de dominación y sumisión, mientras que en las que presentan diferencias en T habría una distinción más clara del rol que ocupa cada uno, por lo que no sería necesario ejercer la violencia para someter (Pinto y cols., 2010). Aunque dicha hipótesis podría ser criticable, establece que los niveles de T exógena en la edad adulta están más relacionados con la dominancia que con la violencia per se. Respecto a los hombres sin historial de violencia previa, aquellos que presentaron mayores niveles de T al presenciar imágenes violentas fueron los que pasaron más tiempo observando dichas fotografías. Por ello los autores concluyeron que los niveles de

T moderarían la atracción hacia los estímulos violentos (Weierstall y cols., 2014).

Los estudios con seres humanos no son todavía conclusivos en este aspecto, pero se hace cada vez más necesario evaluar la experiencia previa de agresión física y las expectativas sobre la agresión a la hora de evaluar la relación. Además, podría ser explicada por la importancia de otras variables, como la impulsividad, la asertividad, la búsqueda de nuevas sensaciones, la dominancia o sumisión, la competitividad, el miedo, las experiencias previas de derrota o victoria y las consecuencias de las acciones violentas. Las relaciones de estas variables con la T podrían ser más cercanas que las de la propia agresión. Otras hormonas, como el cortisol o los estrógenos, también pueden estar moderando la relación entre T y agresión. Por último, además de las diferencias debidas a variables psicosociales, se ha sugerido que las diferencias individuales en agresión en hombres pueden estar asociadas con diferencias en la disponibilidad de la T durante el período del desarrollo, que dirigen las diferencias en la sensibilidad del tejido a la T circundante en la edad adulta. Los mecanismos específicos que determinan la especificidad del tejido no son todavía conocidos, pero se han sugerido varias posibilidades, como disminuciones en la disponibilidad de la T o de los metabolitos activos de T en los receptores de los tejidos diana, disminuciones en la disponibilidad celular total de receptores, cambios cualitativos en las propiedades del receptor, como una disminución en la afinidad de los receptores para la hormona o un cambio en la especificidad de la hormona y cambios en la interacción de los receptores de la hormona y la cromatina nuclear. Por todo ello, indicaríamos que muchas de las evidencias que relacionan la agresión con el nivel de T están basadas en relaciones débiles o son producto de investigaciones con metodologías poco robustas que no hacen posible llegar a conclusiones sólidas.

## **4.2. Estudios en mujeres**

Una reciente investigación ha indicado que los niveles de T predicen el riesgo de ejercer violencia en mujeres adultas jóvenes no violentas, siendo dicha predicción significativa incluso al controlar el estatus socioeconómico, la edad, el nivel educativo y la etnia de las mujeres (Assari y cols., 2014). Sin embargo, en estudios más clásicos no se observó relación alguna entre los niveles de T y el comportamiento agresivo o desafiante hacia los padres e iguales en jóvenes adolescentes (Susman y cols., 1996). Incluso en algún estudio se ha descrito una correlación negativa entre agresividad física y verbal por lado y T y estradiol por otro en mujeres jóvenes (Gladue, 1991). En mujeres adultas, tampoco se ha descrito una correlación consistente entre el nivel de andrógenos y la conducta agresiva. Los resultados dependen de la forma de medir agresión y/o dominancia y de las muestras tomadas en cada estudio.

En una investigación con pacientes de una clínica neurológica, se hallaron mayores niveles de T en mujeres agresivas en comparación con aquellas menos agresivas (Ehlers

y cols., 1980). Las mujeres posmenopáusicas que reciben terapia de reemplazamiento de estrógenos y T notan un incremento de la libido, pero no muestran un aumento de su conducta agresiva. Además, las mujeres con alteraciones endocrinas que presentan mayores niveles de T (hasta un 200 por 100 más que los varones normales) tienen más vello y una voz más grave, pero no muestran incrementos claros de la agresividad y conducta agresiva manifiesta (Albert y cols., 1993).

Por otra parte, se ha descrito una correlación positiva entre niveles de T y conducta agresiva y dominante en delincuentes violentas (Dabbs y cols., 1988). Los niveles de T en saliva mostraron que la concentración de T era máxima en presas condenadas por crímenes violentos sin provocación, y mínimas en mujeres condenadas por crímenes violentos defensivos, como, por ejemplo, matar a la pareja cuando la estaba maltratando (Mazur y Booth, 1998). Sin embargo, Dabbs y Hargrove (1997) no hallaron correlaciones significativas entre T y violencia criminal en un grupo de presas, aunque la T se relacionaba positivamente con conducta agresiva dominante. En el mismo sentido, se han descrito mayores niveles de T en mujeres delincuentes, en comparación con estudiantes (Banks y Dabbs, 1996), aunque en otros estudios la relación entre autoinformes de agresión y T es negativa (Gladue, 1991). Además, los incrementos de la T favorecerían que disminuyera el miedo al castigo y aumentarían la sensibilidad por la recompensa inmediata. No obstante, se ha descrito un menor comportamiento agresivo en mujeres reclusas de mayor edad en comparación con las más jóvenes. Ello podría ser explicado por el hecho de que tal y como ocurre en los hombres, los niveles de T de las mujeres disminuyen con la edad del mismo modo que la violencia, así como la fuerza muscular (Soldino y cols., en prensa).

En la actualidad son escasos los estudios sobre agresión en mujeres, dado que el interés se ha centrado en la competición o en la dominancia. Ello puede ser debido a la falta de consistencia de los resultados obtenidos en los diversos estudios, ya que, la violencia como problema social es llevada a cabo fundamentalmente por hombres.

## **5. CONCLUSIONES**

La relación entre hormonas y agresión es recíproca y bidireccional (Archer, 2006), dado que un determinado nivel hormonal puede repercutir en la conducta agresiva, y, a la inversa, el incremento de la agresión puede provocar cambios en los niveles hormonales. En este sentido, las hormonas pueden ser consideradas causas, efectos o mediadoras de la agresión. A modo de ejemplo, cabe indicar que las experiencias conductuales y el contexto sociocultural pueden llevar a cambios endocrinos que, a su vez, influyen en la agresión (Andreu y cols., 2001). Además, la magnitud de la respuesta hormonal parece que es dependiente de la intensidad de la agresión (al menos, en machos), lo que sugiere que los niveles altos de andrógenos son consecuencia de la interacción agresiva y no la causa de la agresión (Ross y cols., 2004).

La T (principal andrógeno masculino) es la hormona más estudiada en relación con la agresión en adolescentes y adultos, pero los resultados obtenidos en los diversos estudios quedan lejos de ser conclusivos y consistentes. En definitiva, ¿cuál es el papel de la T en la agresión y la violencia en los diferentes tipos de agresión, en las conductas de riesgo y en la violencia sexual? Los estudios en animales han arrojado una amplia evidencia empírica sobre la existencia de una relación bidireccional entre la T y la agresión, según la cual la T facilita la agresión y ésta, al igual que otras conductas sociales, influye en los niveles de T. Sin embargo, los estudios que han analizado esta relación en seres humanos muestran resultados inconsistentes (Rubinow y Schmidt, 1996; Archer, 2006). Además, las diferencias entre géneros son fundamentales a la hora de interpretar la agresión y su relación con la T, a lo que habría que añadir el efecto que variables tales como el tipo de agresión, la experiencia previa y las diferencias individuales, entre otras, pueden ejercer sobre esta relación.

La relación entre T y agresión es una temática que ha generado mucha confusión, dado que los estudios que la analizan son múltiples y van en la línea de afirmar que la T es un factor fundamental para la agresión, aunque no todos los estudios lo confirman (Wingfield, 2005). En este sentido, es posible que el análisis de los cambios o respuesta de la T y no de los niveles para predecir la agresión pueda ser una vía para obtener una conclusión fiable. Así, se ha indicado que otra de las posibles razones de la inconsistencia sea el hecho de que tradicionalmente se han medido niveles circulantes de T (en sangre o saliva) y no sus precursores (dehidroepiandrosterona o DHEA) o sus efectos a nivel central (por ejemplo, a nivel de la amígdala). En este sentido, es necesario tener en cuenta la aromatización de la T a nivel cerebral (en el hipocampo y amígdala fundamentalmente), que la transforma en estradiol (Nelson y Trainor, 2007), lo cual hace más compleja la relación entre la T y la agresión.

Por otra parte, aunque se ha señalado la relevancia de la T como marcador biológico de la agresión en chicos en edad preescolar (Sánchez-Martín y cols., 2000), otra investigación indicó que estaría más asociada al éxito social que a la agresión física (Schaal y cols., 1996), lo que indicaría que los niveles de T podrían ser utilizados en mejor medida como un marcador de éxito social en un contexto determinado que como un indicador de desajuste social. Por ello, se ha sugerido que la identificación de marcadores biológicos de laboratorio no es una estrategia clínicamente útil, debido a la complejidad de la conducta agresiva (Schulz y cols., 1997). De este modo, las hormonas gonadales podrían ser consideradas como un factor más que, junto a muchos otros, podría contribuir al desarrollo de conductas agresivas en adolescentes (Yu y Shi, 2009).

La T podría desempeñar un rol importante en las conductas sexualmente dimórficas en general y en la expresión de la agresión, ya que hasta la edad de 10 años, aproximadamente, tanto los niños como las niñas solucionan los conflictos expresando la agresión de forma directa, pero con la llegada de la pubertad, las estrategias se hacen más características de cada género. Las chicas suelen sustituir la agresión física directa por la

agresión emocional indirecta, mientras que los chicos suelen ser más impacientes e irritables y tienden a emprender conductas de riesgo. Con la maduración se produce un incremento del empleo de la agresión indirecta y, en el período adulto, la agresión se hace más sutil, como lo muestra que suele denominarse «agresión social». Por todo ello, se podría afirmar que ambos sexos son igualmente agresivos, aunque expresan la agresión de modo diverso (Hess y Hagan, 2006).

Los trabajos sobre la Psicoendocrinología de la Agresión no están libres de limitaciones y complicaciones metodológicas. En primer lugar, los índices bioquímicos, aunque son potencialmente informativos, pueden resultar problemáticos, porque son una medida estática de las funciones. Además, al ser índices periféricos al Sistema Nervioso Central, puede que no estén reflejando fielmente lo que ocurre en el cerebro (Trainor y cols., 2006). También hay variables moduladoras que pueden afectar a las medidas neuroendocrinas, tales como la edad, el género, el ciclo menstrual y el nivel de actividad, entre otras.

Otras limitaciones hacen mención a las diferencias entre las distintas especies y los diseños empleados en los diversos estudios. La mayoría de las investigaciones sobre agresión y hormonas en seres humanos se limitan a diseños correlacionales, lo que afecta a la hora de la extrapolación de los resultados. Aunque los ratones y los humanos comparten más del 90 por 100 de la información genética, la agresión emitida por ambas especies es difícil de comparar (por ejemplo, los ratones macho raramente focalizan su agresión hacia las hembras, mientras que en humanos las mujeres son frecuentemente víctimas de agresión masculina). No obstante, hay que resaltar que los mecanismos moleculares subyacentes encontrados en ratones y humanos agresivos son similares, por lo que el uso de modelos animales posibilita el descubrimiento de nuevas bases moleculares relacionadas con la agresión (Nelson y Chiavegatto, 2001), que en un futuro podrían ser analizados en seres humanos.

Otra complejidad de la temática es la propia heterogeneidad de la agresión, ya que la agresión no es un concepto unitario, sino que hay diversos tipos con características y peculiaridades específicas (Lederhenler, 2003). También habría que conocer dónde actúan las distintas sustancias estudiadas, ya que no todas las áreas del Sistema Nervioso son igualmente sensibles a las distintas hormonas. Además, es fundamental conocer los sistemas cerebrales específicos que actúan en la pauta conductual (Wingfield, 2005). Por otro lado, es importante conocer cómo actúan las hormonas en el organismo, ya que sus efectos pueden ser organizadores, activadores o retroactivos, así como conocer cuándo actúan (período crítico temprano, estadio adulto...). Junto a ello hay que indicar que siempre estará presente la problemática del dimorfismo sexual, máxime en cuanto que la investigación tradicional sobre agresión se ha centrado en el estudio de mamíferos macho, debido a la complejidad de los cambios que ocurren durante el ciclo menstrual. Sólo en los últimos tiempos se están llevando a cabo con mayor frecuencia estudios con hembras y mujeres. A pesar de ese menor número de investigaciones, la mayor parte de

los estudios apoyan la hipótesis de que la T mantendría una relación positiva con la violencia. No obstante, podría criticarse el hecho de que se han analizado los niveles de T de las participantes violentas fuera de su contexto. Esto implicaría una pérdida de información, ya que en muchos casos la violencia no es proceso unidireccional sino bidireccional. Un ejemplo claro de ello sería la violencia doméstica, en la que existe una teoría que apoya la simetría de género, es decir, que en algunos casos la violencia se produciría entre los dos cónyuges en lugar de ser unidireccional. En este caso concreto de violencia se observó que aquellas parejas heterosexuales con niveles similares de T (obviamente en comparación con los niveles medios del género al que pertenecían) presentaron mayores incidentes de violencia doméstica que las parejas con niveles distintos de T. Los autores concluyeron que ello podría ser debido a que en las parejas con niveles similares los roles de poder no estaban definidos y se tendría que luchar para imponerse al otro. Por todo ello, sería adecuado incrementar el número de investigaciones que desarrollasen su estudio in situ sin extraer al participante de su contexto, o crear situaciones de laboratorio lo más similares posible a las que pueden suceder en el contexto de procedencia, para poder extrapolar en la medida de lo posible los resultados obtenidos.

En seres humanos, la mayoría de los estudios que han analizado la relación entre hormonas y agresión han intentado establecer relaciones directas entre distintas medidas biológicas, como los niveles de T y actividades individuales, esto es, los niveles de agresión y la conducta de riesgo. Escasos estudios han utilizado un diseño experimental meticuloso para analizar el papel de la interacción de los factores biológicos y ambientales en la aparición de la conducta agresiva. Así, muchas de las investigaciones sobre agresión en humanos se han centrado en diversas condiciones individuales, asumiendo erróneamente que los niveles hormonales son estables a lo largo del día, no considerando los períodos de desarrollo en los que actúan y obviando que las respuestas biológicas y conductuales a los andrógenos son dependientes del contexto (Rubinow y Schmidt, 1996; Book y cols., 2001; Susman y Shirtcliff, 2002). Además, otras inconsistencias en los resultados pueden ser debidas a las diferentes edades de las muestras estudiadas, a la falta de diferenciación entre tipos de agresión, al sexo de los sujetos y al fluido corporal analizado para llevar a cabo las determinaciones hormonales, ya que se ha analizado tanto la saliva como la sangre. Para paliar dicha limitación metodológica se han recogido diversas muestras de T en respuesta a un estresor agudo de laboratorio (Romero-Martínez y cols., 2013b). Esta nueva perspectiva ha ofrecido un interesante punto de vista, ya que podría ser más interesante analizar los cambios experimentados en los niveles de T que únicamente los niveles basales, que están condicionados por diversas variables ambientales. Por todo ello, sería necesario aumentar el número de investigaciones que adoptasen este punto de vista y dicha metodología.

Los indicadores periféricos de la exposición prenatal a la T ofrecen una nueva perspectiva a la hora de plantear las investigaciones que relacionen la T con la violencia.

No obstante, estos estudios no pueden caer en las mismas argumentaciones que mantuvo la Frenología o disciplinas similares al adoptar una perspectiva reduccionista para explicar el comportamiento humano. Por tanto, sería conveniente que estos indicadores fuesen estudiados en relación con otros marcadores psicobiológicos que permitan incrementar la validez y el interés de las investigaciones futuras.

A pesar del progreso en investigación que ha tenido lugar en los últimos años, la relación entre hormonas y violencia necesita aún de más estudios que profundicen en el papel de los factores biológicos (concretamente a nivel cerebral) en el desarrollo de nuestro comportamiento agresivo, y viceversa. Ello haría posible que los especialistas tuvieran mayor conocimiento y mayor posibilidad de tratamiento eficaz para la agresión y la violencia.

---

## REFERENCIAS

- Albert, D. J., Walsh, M. L. y Jonik, R. H. (1993). Aggression in humans: what is its biological foundation. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 17(4), 405-425.
- Andreu, J. M., García-Bonacho, M., Esquifino, A. y Ramírez, J. M. (2001). Moderating effect of aggressiveness, anger and hostility on concentrations of testosterone and cortisol in saliva. *Aggressive Behavior*, 27, 166-167.
- Archer, J. (1991). The influence of testosterone on human aggression. *British Journal of Psychology*, 82, 1-28.
- Archer, J. (2004). Sex differences in aggression in real-world settings: a meta-analytic review. *Review of General Psychology*, 8, 291-322.
- Archer, J. (2006). Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(3), 319-345.
- Archer, J. (2009). The nature of human aggression. *International Journal of Law and Psychiatry*, 32(4), 202-208.
- Archer, J., Graham-Kevan, N. y Davies, M. (2005). Testosterone and aggression: a reanalysis of book, Starzyk and Quinsey's study. *Aggression and Violent Behavior*, 10(2), 241-261.
- Assari, S., Caldwell, C. H. y Zimmerman, M. A. (2014). Sex differences in the association between testosterone and violent behaviors. *Trauma Monthly*, 19(3), e18040.
- Bailey, A. A. y Hurd, P. L. (2005). Finger length ratio (2D:4D) correlates with physical aggression in men but not in women. *Biological Psychology*, 68, 215-222.
- Banks, T. y Dabbs, J. M. Jr. (1996). Salivary testosterone and cortisol in a delinquent and violent urban subculture. *The Journal of Social Psychology*, 136, 49-56.
- Birger, M., Swartz, M., Cohen, D., Alesh, Y., Grishpan, C. y Kotelr, M. (2003). Aggression: the testosterone-serotonin link. *Israel Medical Association Journal*, 5(9), 667-668.
- Book, A. S. y Quinsey, V. L. (2005). Re-examining the issues: a response to Archer y cols. *Aggression and Violent Behavior*, 10(6), 637-646.
- Book, A. S., Starrzyk, K. B. y Quinsey, V. L. (2001). The relationship between testosterone and aggression: a meta-analysis. *Aggressive and Violent Behavior*, 6, 579-599.
- Brain, P. F. y Haug, M. (1992). Hormonal and neurochemical correlates of various forms of animal «aggression». *Psychoneuroendocrinology*, 17(6), 537-551.
- Brain, P. F. y Susman, E. J. (1996). Hormonal aspects of antisocial behavior and violence. En D. M. Stoff, J. Breiling y J. Maser (eds.), *Handbook of antisocial behavior*. Hillsdale: Laurence Erlbaum.
- Butovskaya, M., Fedenok, J., Burkova, V. y Manning, J. (2013). Sex differences in 2D:4D and aggression in children and adolescents from five regions of Russia. *American Journal of Physical Anthropology*, 152(1), 130-139.
- Carlson, N. R. (2006). *Fisiología de la conducta*. Madrid: Pearson.
- Carré, J. M. y McCormick, C. M. (2008). Aggressive behavior and change in salivary testosterone

- concentrations predict willingness to engage in a competitive task. *Hormones and Behavior*, 54, 403-409.
- Carré, J. M., Putnam, S. K. y McCormick, C. M. (2009). Testosterone responses to competition predict future aggressive behavior at a cost to reward in men. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 561-570.
- Chancea, S. E., Brown, R. T., Dabbs, J. M. y Caseya, R. (2000). Testosterone, intelligence and behavior disorders in young boys. *Personality and Individual Differences*, 28(3), 437-445.
- Christiansen, K. y Knusmann, R. (1987). Androgen levels and components of aggressive behavior in men. *Hormones and Behavior*, 21, 170-180.
- Coccaro, E. F., Beresford, B., Minar, P., Kaskow, J. y Geraciotti, T. (2007). CSF testosterone: relationship to aggression, impulsivity, and venturesomeness in adult males with personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 41(6), 488-492.
- Cologer-Clifford, A., Simon, N. G. y Jubilan, B. M. (1992). Genotype, uterine position, and testosterone sensitivity in older female mice. *Physiology and Behavior*, 51(5), 1047-1050.
- Constantino, J. N., Grosz, D., Saenger, P., Chandler, D. W., Nandi, R. y Earls, F. J. (1993). Testosterone and aggression in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32(6), 1217-1222.
- Coren, S. (1999). Arousal predisposition as a predictor of antisocial and delinquent behavior. *Personality and Individual Differences*, 27(5), 815-820.
- Dabbs, J. M. y Hargrove, M. F. (1997). Age, testosterone, and behavior among female prison inmates. *Psychosomatic Medicine*, 59, 477-480.
- Dabbs Jr., J. M. y Morris, R. (1990). Testosterone, social class, and antisocial behavior in a sample of 4.462 men. *Psychological Science*, 1, 209-211.
- Dabbs Jr., J. M. y Ruback, R. B. (1988). Salivary testosterone and personality of college fraternities: well-behaved vs rambunctious. *Bulletin of Psychonomic Sociology*, 26, 244-247.
- Dabbs Jr., J. M., Ruback, R. B., Frady, R. L., Hopper, C. H. y Sgoutas, D. S. (1988). Saliva testosterone and criminal violence among women. *Personality and Individual Differences*, 9(2), 269-275.
- De Ridder, E., Pinxten, R. y Eens, M. (2000). Experimental evidence of a testosterone-induced shift from paternal to mating behaviour in a facultatively polygynous songbird. *Behavioral and Ecological Sociobiology*, 49, 24-30.
- Demas, G. E., Moffatt, C. A., Drazen, D. L. y Nelson, R. J. (1999). Castration does not inhibit aggressive behavior in adult male prairie voles (micro-otus ochrogaster). *Physiology and Behavior*, 66, 59-62.
- Derntl, B., Windischberger, C., Robinson, S., Kryspin-Exner, I., Gur, R. C., Moser, E. y Habel, U. (2009). Amygdala activity to fear and anger in healthy young males is associated with testosterone. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 687-693.
- Ehlers, C. L., Richler, K. C. y Hovey, J. E. (1980). A possible relationship between plasma testosterone and aggressive behavior in a female outpatient population. En M. Giris y L. G. Kiloh (eds.), *Limbic epilepsy and the dyscontrol syndrome* (pp. 183-194). Nueva York: Elsevier/North Holland Biomedical Press.
- Ehrenkranz, J., Bliss, E. y Sheard, M. H. (1974). Plasma testosterone: correlation with aggressive behavior and social dominance in men. *Psychosomatic Medicine*, 36, 469-475.
- Field, E. F., Wishaw, I. Q., Pellis, S. M. y Watson, N. V. (2006). Play fighting in androgen-insensitive tfm rats: evidence that androgen receptors are necessary for the development of adult playful attack and defense. *Development and Psychobiology*, 48(2), 111-120.
- Frazier, C. R. M., Trainor, B. C., Cravens, C. J., Whitney, T. K. y Marler, C. A. (2006). Paternal behavior influences development of aggression and vasopressin expression in male California mouse offspring. *Hormones and Behavior*, 50, 699-707.
- Geschwind, N. y Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology*, 42(7), 634-654.
- Gladue, B. A. (1991). Aggressive behavioral characteristics, hormones and sexual orientation in men and women. *Aggressive Behavior*, 17, 313-326.
- Gómez Jarabo, G. (1999). *Violencia: antítesis de la agresión*. Valencia: Promolibro.
- Granger, D. A., Shirtcliff, E. A., Zahn-Waxler, C., Usher, B., Klimes-Dougan, B. y Hastings, P. (2003). Salivary testosterone diurnal variation and psychopathology in adolescent males and females: individual differences and developmental effects. *Development and Psychopathology*, 15(2), 431-449.
- Hanson, K. C., O'Connor, C. M., Van der Kraak, G. y Cooke, S. J. (2009). Paternal aggression towards a brood predator during paternal care in wild smallmouth bass is not correlated with circulating testosterone and cortisol concentrations. *Hormones and Behavior*, 55, 495-499.
- Hermans, E., Ramsey, M. y Van Honk, J. (2008). Exogenous testosterone enhances responsiveness to social threat in the neural circuitry of social aggression in human. *Biological Psychiatry*, 63, 263-270.



- Hess, N. y Hagan, E. (2006). Sex differences in indirect aggression: Psychological evidence from young adults. *Evolution and Human Behavior*, 27, 231-245.
- Hones, P. E. y Marín, C. M. (2006). Behavioural and physiological aspects of stress and aggression in nonhuman primates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(3), 390-412.
- Hurd, P. L., Vaillancourt, K. L. y Dinsdale, N. L. (2011). Aggression, digit ratio and variation in androgen receptor and monoamine oxidase genes in men. *Behavior Genetics*, 41(4), 543-556.
- Kilduff, L. P., Hopp, R. N., Cook, C. J., Crewther, B. T. y Manning, J. T. (2013). Digit ratio (2D:4D), aggression, and testosterone in men exposed to an aggressive video stimulus. *Evolutionary Psychology*, 11(5), 953-964.
- Kuepper, Y. y Hennig, J. (2007). Behavioral aggression is associated with the 2D:4D ratio in men but not in women. *Journal of Individual Differences*, 28, 64-72.
- Lederhendler, I. I. (2003). Aggression and violence: perspectives on integrating animal and human research approaches. *Hormones and Behavior*, 44, 156-160.
- Marler, C. A., Bester-Meredith, J. K. y Trainor, B. C. (2003). Paternal behavior and aggression: endocrine mechanisms and nongenomic transmission of behavior. *Advances in the Study of Behavior*, 32, 263-323.
- Mattsson, A., Schalling, D., Olweus, D., Löw, H. y Svensson, J. (1980). Plasma testosterone, aggressive behavior, and personality dimensions in young male delinquents. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 19(3), 476-490.
- Mazur, A. y Booth, A. (1998). Testosterone and dominance in men. *Behavioral and Brain Science*, 21, 353-397.
- Nelson, R. J. (1996). *Psicoendocrinología. Las bases hormonales de la conducta*. Barcelona: Ariel Psicología.
- Nelson, R. J. (2000). *An introduction to behavioral neuroendocrinology*. Sunderland, M.A.: Sinauer Associates.
- Nelson, R. J. y Chiavegatto, S. (2001). Molecular basis of aggression. *Trends in Neurosciences*, 24, 713-719.
- Nelson, R. y Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 536-546.
- Niehoff, D. (2000). *Biología de la violencia*. Barcelona: Ariel.
- Nottelmann, E. D., Susman, E. J., Inoff-Germain, G., Cutler, G. B. Jr., Loriaux, D. L. y Chrousos, G. P. (1987). Developmental processes in early adolescence: relationships between adolescent adjustment problems and chronologic age, pubertal stage, and puberty-related serum hormone levels. *Journal of Pediatrics*, 110(3), 473-480.
- Olweus, D., Mattsson, A., Schalling, D. y Low, H. (1980). Testosterone, aggression, physical, and personality dimensions in normal adolescent males. *Psychosomatic Medicine*, 42, 253-269.
- Olweus, D., Mattsson, A., Schalling, D. y Low, H. (1988). Circulating testosterone levels and aggression dimensions in adolescent males: a causal analysis. *Psychosomatic Medicine*, 50, 261-272.
- Peters, A. (2002). Testosterone and the trade-off between mating and paternal effort in extrapair-superb fairy-wrens. *Animal Behavior*, 64, 103-112.
- Pinel, J. P. J. (2007). *Biopsicología*. Madrid: Pearson.
- Pinto, L. A., Sullivan, E. L., Rosenbaum, A., Wyngarden, N., Umhau, J. C., Miller, M. W. y Taft, C. T. (2010). Biological Correlates of Intimate Partner Violence Perpetration. *Aggression and Violent Behavior*, 15(5), 387-398.
- Ramírez, J. M. (2003). Hormones and aggression in childhood and adolescence. *Aggression and Violent Behavior*, 8, 621-644.
- Romero-Martínez, Á., Lila, M., Catalá-Miñana, A., Williams, R. K. y Moya-Albiol, L. (2013a). The contribution of childhood parental rejection and early androgen exposure to impairments in socio-cognitive skills in intimate partner violence perpetrators with high alcohol consumption. *International Journal of Environmental Research in Public Health*, 10(8), 3753-3770.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Sariñana-González, P., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2013b). High testosterone levels and sensitivity to acute stress in perpetrators of domestic violence with low cognitive flexibility and impairments in their emotional decoding process: a preliminary study. *Aggressive Behavior*, 39(5), 355-369.
- Ross, C., French, J. y Patera, K. (2004). Intensity of aggressive interactions modulates testosterone in male marmosets. *Physiology and Behavior*, 83, 437-445.
- Rubinow, D. R. y Schmidt, P. J. (1996). Androgens, brain and behavior. *American Journal of Psychiatry*, 153(8), 974-984.
- Sánchez-Martín, J. R., Fano, E., Ahedo, L., Cardas, J., Brain, P. F. y Azpiroz, A. (2000). Relating testosterone levels and free play social behavior in male and female preschool children. *Psychoneuroendocrinology*, 25(8), 773-783.
- Sapolsky, R. M. (1991). Testicular function, social rank, and personality among wild baboons. *Psychoneuroendocrinology*, 16, 281-293.

- Sato, S. M., Schulz, K. M., Sisk, C. L. y Wood, R. I. (2008). Adolescents and androgens, receptors and rewards. *Hormones and Behavior*, 53(5), 647-658.
- Scerbo, A. S. y Kolko, D. J. (1994). Salivary testosterone and cortisol in disruptive children: relationship to aggressive, hyperactive, and internalizing behaviors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(8), 1174-1184.
- Schaal, B., Tremblay, R. E., Soussignan, R. y Susman, E. J. (1996). Male testosterone linked to high social dominance but low physical aggression in early adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(10), 1322-1330.
- Schulz, K. P., Halperin, J. M., Newcorn, J. H., Sharma, V. y Gabriel, S. (1997). Plasma cortisol and aggression in boys with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(5), 605-609.
- Siegel, A., Roelijnig, T. A. P., Gregg, T. R. y Kruk, M. R. (1999). Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(2), 359-389.
- Simon, N. G., Cologer-Clifford, A., Lu, S., MCKenna, S. E. y Hu, S. (1998). Testosterone and its metabolites modulate 5HT(1A) and 5HT(1B) agonist effects on intermale aggression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(2), 325-336.
- Soldino, V., Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (en prensa). Mujeres violentas y/o delincuentes: una visión desde la perspectiva biopsicosocial. *Anales de Psicología*.
- Strüber, D., Lück, M. y Roth, G. (2008). Sex, aggression and impulse control: an integrative account. *Neurocase*, 14(1), 93-121.
- Susman, E. J. y Shirtcliff, E. A. (2002). *The developmental origins of aggressive behavior* (p. 2). Montreal: ISRA.
- Susman, E. J., Inoff-Germain, G., Nottelmann, E. D., Loriaux, D. L., Cutler, G. B. y Chrousos, G. P. (1987). Hormones, emotional dispositions, and aggressive attributes in young adolescents. *Child Development*, 58(4), 1114-1134.
- Susman, E. J., Worrall, B. K., Murowchick, E., Frobose, C. A. y Schwab, J. E. (1996). Experience and neuroendocrine parameters of development: Aggressive behavior and competencies. En D. M. Stoff y R. B. Cairns (eds.), *Aggression and Violence. Genetic, neurobiological, and biological perspectives* (pp. 267-290). Mahwah: Laurence Erlbaum.
- Trainor, B. C., Kyomen, H. H. y Marler, C. A. (2006). Estrogenic encounters: how interactions between aromatase and the environment modulate aggression. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 27, 170-179.
- Van Anders, S. y Watson, N. (2006). Social neuroendocrinology: effects of social contexts and behaviours on sex steroids in humans. *Human Nature*, 17, 212-237.
- Van Goozen, S. H., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P. T., Thijssen, J. H. y Van Engeland, H. (1998). Adrenal androgens and aggression in conduct disorder prepubertal boys and normal controls. *Biological Psychiatry*, 43(2), 156-158.
- Vermeersch, H., T'Sjoen, G., Kaufman, J. M. y Vincke, J. (2008). The role of testosterone in aggressive and non-aggressive risk-taking in adolescent boys. *Hormones and Behavior*, 53(3), 463-471.
- Virkkunen, M., Rawlings, R., Tokola, R., Poland, R. E., Guidotti, A., Nemeroff, C., ... Linnoila, M. (1994). CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 20-27.
- Wingfield, J. C. (1984). Androgenous and mating systems: testosterone-induced polygyny in normally monogamous birds. *The Auk*, 101, 665-671.
- Wingfield, J. C. (2005). A continuing saga: the role of testosterone in aggression. *Hormones and Behavior*, 48, 253-255.
- Winter, J., Hughes, I., Reyes, F. y Faiman, C. (1976) Pituitary-gonadal relations in infancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 42, 679-86.
- Yu, Y. y Shi, J. (2009). Relationships between levels of Testosterone and Cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22, 44-49.

---

## NOTAS

\* Parte de los contenidos de este capítulo conforman una revisión teórica que ha sido publicado previamente: Moya-Albiol, L. y Serrano, M. A. (2009). Relación entre testosterona y violencia en adultos: el estado actual de la cuestión. *Revista Electrónica de Motivación y Emoción*, 32-33 (artículo actualizado).



# 10

## ¿Facilitan los esteroides anabolizantes-androgenizantes la expresión de la violencia?\*

ÁNGEL ROMERO MARTÍNEZ  
LUIS MOYA ALBIOL

### 1. INTRODUCCIÓN

Los esteroides anabolizantes-androgenizantes (EAA) son compuestos sintéticos derivados de la testosterona (T), cuyo lugar de acción son los receptores androgénicos situados en diversas regiones del organismo, entre ellas el sistema nervioso central (SNC) (Pope y cols., 2014). Generalmente se administran por vía oral, principalmente el grupo derivado de la testosterona 17- $\alpha$ -alkyl (metiltestosterona, oximetolona, oxandrolona y estanozolol), y por vía intramuscular el de la 17 $\beta$ -esterificado (decaonato de nandrolona, fenpropionato de nandrolona, cipionato de testosterona y propionato de testosterona) (Saudan y cols., 2006).

La investigación sobre la relación entre consumo de EAA y violencia ha sido básicamente llevada a cabo en animales de laboratorio, utilizando para ello roedores gonadalmente intactos (Martínez-Sanchis y cols., 1997; Moya-Albiol y cols., 1997; Salvador y cols., 1999). En humanos, los EAA, especialmente en altas dosis, se han relacionado con un aumento de la irritabilidad y la agresividad en hombres, que podría relacionarse con los incrementos en los niveles de T (Corrigan, 1996; Dukarm y cols., 1996; Klotz y cols., 2010; Papazisis y cols., 2007; Rashid y cols., 2007; Su y cols., 1993). Sólo en algunos casos ese incremento de la hostilidad y de los niveles de T desencadena conductas violentas (Midgley y cols., 2001). No obstante, los estudios sobre la relación entre ambas variables son limitados, ya que están generalmente basados en estudios de casos o en muestras pequeñas, y han analizado la violencia de forma heterogénea mediante diversos instrumentos (Midgley y cols., 2001).

Los estudios que han analizado la relación entre los EAA y la violencia han obtenido resultados inconsistentes (Malone y cols., 1995; Pope y cols., 2000; Tricker y cols., 1996). Sin embargo, aquellos que no obtuvieron una relación significativa entre ambas variables han alegado deficiencias metodológicas tales como una pobre potencia estadística debida al tamaño de la muestra, la mortandad experimental al trabajar con sujetos en prisión y la posible presencia de consumo de EAA en el grupo control (Klotz y

cols., 2006; Klotz y cols., 2010; Pope y cols., 1996).

Por otra parte, en gran parte de los estudios los sujetos analizados no son sólo consumidores de EAA sino también de otras sustancias de abuso, y/o presentan además trastornos de personalidad que podrían enmascarar la relación entre consumo de EAA y violencia. Además, diversas variables pueden incidir en dicha relación, como la duración del abuso, la dependencia de los EAA y la edad del consumidor entre otras (Hall, Hall y Chapman, 2005). Por tanto, es difícil establecer una relación causal entre consumo de EAA y violencia, siendo ésta más evidente en determinados subgrupos poblacionales y, obviamente, en interacción con otras variables (Beaver y cols., 2008; Klotz y cols., 2007; Petersson, 2008; Van Amsterdam y cols., 2010).

A la vista de lo expuesto, y con el objetivo de ofrecer una síntesis e integración en un modelo de la bibliografía científica sobre la relación entre EAA y violencia, se describirán, en primer lugar, los principales hallazgos en el contexto deportivo, en especialidades como atletas, levantadores de peso y culturistas. A continuación se expondrán los hallazgos más relevantes en hombres jóvenes no deportistas, se analizará dicha relación en población criminal y se ofrecerán algunos datos que relacionan el consumo de EAA y la violencia autodirigida expresada mediante la ideación suicida y el suicidio. Por último, basándonos en las investigaciones incluidas en esta revisión, se elaborará un modelo que pretende explicar los mecanismos implicados en la expresión de la violencia tras el consumo crónico de EAA.

## **2. EL CONSUMO DE EAA EN EL DEPORTE**

El consumo de EAA en el contexto deportivo tiene una extensa historia. A pesar de que el incremento de la irritabilidad y la hostilidad había sido observado en muchos deportistas a lo largo de la historia, no ha sido hasta la última década del siglo XX cuando se estudió de forma empírica y en contextos de laboratorio la relación entre los EAA y la violencia.

### **2.1. Atletismo y fútbol**

En general los atletas tienden a consumir EAA para incrementar su potencia física y su masa muscular, así como para mejorar su imagen corporal (Oberlander y Henderson, 2012; Schulte y cols., 1993). No obstante, los atletas que consumen EAA, especialmente los que manifiestan dependencia, experimentan mayores alteraciones en su estado de ánimo, incrementando sus sentimientos de ira y hostilidad más fácilmente que en los noconsumidores (Choi y cols., 1990; Copeland y cols., 2000; Pope y Katz, 1988; 1994). A pesar de ello, algunos atletas valoran como algo positivo estos sentimientos hostiles durante los entrenamientos, puesto que les estimula a mejorar su rendimiento deportivo (Parrott y cols., 1994). Sin embargo, resultan más violentos en su contexto social, con

familiares y amigos, mostrando un comportamiento nervioso y tenso. De hecho, los deportistas consumidores de EAA presentan más peleas, agresiones verbales y violencia (física y/o sexual) contra sus parejas, parientes y/o hijos que los no consumidores, siendo las diferencias más acusadas en aquellos deportistas cuyo último «ciclo» estuvo más próximo a la evaluación de la violencia infligida (Choi y cols., 1994; Choi y Pope, 1994; Schulte y cols., 1993). Además, la probabilidad de desarrollar episodios psicóticos con perpetración de actos violentos es mayor cuanto mayor sea la dosis de EAA consumida (Hall y cols., 2005; Pope y Katz, 1994). Sin embargo, estos episodios de irritabilidad y violencia cesarían tras un período aproximado de uno o dos meses tras abandonar el consumo (Choi y cols., 1990; Schulte y cols., 1993). Por otra parte, cabe destacar el rol desempeñado por las variables de personalidad, puesto que aquellos consumidores de EAA con rasgos de personalidad paranoide, esquizoide antisocial, *borderline*, histriónica, narcisista y pasivo-agresiva experimentan mayor incremento de los sentimientos de ira y hostilidad que los no consumidores (Pope y Katz, 1994).

## 2.2. Levantadores de peso

El uso de EAA ha sido asociado con mayores niveles autoinformados de asalto, agresividad indirecta y verbal en levantadores de peso (Perry y cols., 2003; Yates y cols., 1992), así como con un aumento de irritabilidad, ansiedad, suspicacia y negativismo (Parrott y cols., 1994). Además, al comparar entre levantadores de peso que manifestaban dependencia de los EAA frente a los que no, los primeros consumían dosis mayores, se administraban ciclos más largos y manifestaban tener menor satisfacción con su imagen corporal y mayor agresividad autoinformada (Brower y cols., 1991). No obstante, otro estudio no halló diferencias entre consumidores de EAA y no consumidores en los niveles de hostilidad y agresividad autoinformada, aunque los autores del estudio argumentaron que podría deberse a la baja precisión del instrumento empleado (Malone y cols., 1995).

El consumo de EAA también se asoció con una ejecución más agresiva en el Point Subtraction Aggression Paradigm o PSAP, paradigma de laboratorio en el que los participantes debían competir con otro sujeto mediante un programa de ordenador en el que obtendrán unos puntos que posteriormente se canjearán por dinero. Los participantes deben pulsar tres botones: el primero para obtener puntos en función de la velocidad con la que se pulsa, el segundo para sustraer los puntos del oponente sin su consentimiento y el tercero para asegurar los puntos. Se considera respuesta agresiva un predominio en la sustracción de los puntos del compañero (Perry y cols., 2003). No obstante, aquellos consumidores de EAA con mayor agresividad en dicho paradigma también presentaron mayores rasgos antisociales, *borderline* e histriónicos previos al consumo de EAA que los no consumidores. Por tanto, en este caso dichos rasgos de personalidad podrían explicar la predisposición al consumo de sustancias de abuso y/o EAA y a la violencia (Perry y

cols., 2003). Además, otros autores han destacado el papel desempeñado por el consumo de sustancias como el alcohol y la manipulación de la dieta (mediante la administración de suplementos alimenticios) como variables a tener en cuenta en la relación entre EAA y la violencia en estos deportistas (Bahrke y Yesalis, 1994).

Por otro lado, al comparar a consumidores de EAA en activo con consumidores en reposo y no consumidores, no se observaron diferencias en los sesgos de atribución hostil o en la percepción de la información con connotaciones negativas (evaluados mediante el Stroop emocional de colores y palabras), pero los consumidores activos presentaron mayores déficits de atención y/o mayor susceptibilidad a la distracción que el resto de sujetos evaluados (Bond y cols., 1995).

Por otro lado, tres estudios de caso con varones de edades comprendidas entre 24 y 32 años revelaron que no es necesario que haya un diagnóstico previo de trastorno de la personalidad, un historial de consumo de sustancias de abuso o antecedentes familiares para que los consumidores de EAA desarrollen episodios psicóticos y maníacos que desencadenen violencia y, en caso extremo, puedan llevar incluso al asesinato. En todos los casos se trataba de varones integrados en la sociedad que llevaban administrándose ciclos prolongados (semanas-meses) de distintos EAA durante años. Durante los ciclos con mayor dosis de EAA (600-1.100 mg/semana) se desencadenaron los episodios maníacos con síntomas como alta irritabilidad, paranoia y delirios de referencia y de grandeza que culminaron en el asesinato de distintas personas, pero en todos los casos los asesinatos fueron llevados a cabo con cierto grado de premeditación y no se desencadenaron de forma impulsiva (Pope y Katz, 1990).

### **2.3. Culturistas**

Un estudio de caso con un culturista de 32 años sin diagnóstico de trastorno de personalidad ni historial de violencia previo reveló que, tras un consumo durante tres meses de EAA (6 tabletas de 5 mg de metandrostenoilona por vía oral y una inyección semanal de decanoato de nandrolona 50-100 mg), experimentó un aumento excesivo de la irritabilidad que culminó en una brutal paliza a su mujer tras una discusión por las infidelidades de ésta. Cabe destacar que este episodio se produjo tras una ingestión excesiva de alcohol (Conacher y Workman, 1989). Del mismo modo que en los estudios con levantadores de peso, en el caso de culturistas se ha sugerido que ciertos rasgos de personalidad premórbida predispondrían al consumo de EAA y a la violencia; no obstante, mediante estudios retrospectivos hay autores que apoyan la idea de que se podrían desarrollar esos rasgos tras el abuso de los EAA y no necesariamente tener rasgos premórbidos (Cooper y cols., 1996; Eisenberg y Galloway, 2005).

Por todo ello, los estudios en contextos deportivos nos permitirían concluir que la relación entre el consumo de EAA y violencia se facilitaría en subgrupos que presentan una dependencia y se administran dosis inusualmente altas de EAA, junto a la presencia



de ciertos rasgos de personalidad y el abuso de otras sustancias.

### **3. EL ABUSO DE EAA EN HOMBRES JÓVENES**

#### **3.1. Sin historial previo de consumo de EAA**

Dosis altas de metiltestosterona (240 mg/día durante tres días) incrementarían los sentimientos de ira y hostilidad, evaluados mediante autoinformes y jueces externos (Su y cols., 1993). En línea con los resultados de esta investigación, dos estudios de doble ciego posteriores que administraron a varones sanos un placebo y dosis crecientes de cipionato de testosterona (150 mg/semana, 300 mg/semana y 600 mg/semana durante dos semanas cada uno de ellos) también registraron respuestas más agresivas en el paradigma de laboratorio PSAP, previamente descrito (Kouri y cols., 1995; Pope y cols., 2000). En contra de estos resultados, el estudio de Pope y cols. (2000) no registró cambios en los sentimientos de ira y hostilidad autoinformados antes y después de la investigación. Éstos adujeron que podría deberse a la baja precisión del cuestionario de ira Buss-Perry (Pope y cols., 2000). En línea con estos resultados, otro estudio de características similares a los anteriores en el que se administró 600 mg/semana de enantato de testosterona tampoco halló diferencias en los sentimientos de ira y hostilidad evaluados mediante el Multi-Dimensional Anger Inventory (MAI) antes y después de su administración (Tricker y cols., 1996).

#### **3.2. Con historial de uso de EAA**

Individuos con adicción a los EAA experimentaron mayores niveles de agresividad autoinformada y menor control de la ira que los no consumidores, con diferencias especialmente acusadas respecto a los individuos con dependencia (Copeland y cols., 2000; Midgley y cols., 2001); además, el riesgo de verse envuelto en actos violentos tres veces mayor (Dukarm y cols., 1996). Sin embargo, uno de los estudios afirmaba que aunque el 60 por 100 de los consumidores de EAA experimentaban estos incrementos de hostilidad, no necesariamente culminaban en la perpetración de violencia física (Midgley y cols., 2001). Por otro lado, destaca la existencia de un período crítico para los efectos adversos de los EAA: los adolescentes podrían ser más sensibles cognitivamente a dichos efectos; de hecho, presentaron más impulsividad, más déficits en atención y niveles más acusados de violencia autoinformada que los consumidores de EAA adultos. No obstante, no fueron halladas diferencias en las capacidades de planificación y toma de decisiones (Hildebrandt y cols., 2014).

Por último, un reciente estudio con 10.365 varones suecos con edades comprendidas entre los 20 y los 47 años pertenecientes a la población general ha puesto de manifiesto



que el consumo de EAA se asoció con la comisión de crímenes violentos, pero esta predicción se redujo tras controlar el abuso y/o la dependencia a otras sustancias como el alcohol, las anfetaminas, la cocaína, el cannabis, las benzodiazepinas y el rohypnol. Sin embargo, la relación entre los EAA y la violencia siguió siendo significativa tras controlar el efecto del CI, el funcionamiento cognitivo general, los síntomas de TDAH, los trastornos de personalidad y el estatus socioeconómico durante la infancia (Dundholm, Frisell, Lichtenstein y Långström, 2015).

Por tanto, en la población general la facilitación de la violencia vendría explicada por el policonsumo de sustancias tóxicas, entre las que se encontrarían los EAA, más que por el consumo aislado de los EAA. Por todo ello, los estudios llevados a cabo en población general nos permitirían concluir que el incremento de la dosis de EAA aumentaría los sentimientos de hostilidad, pero estos cambios únicamente serían registrados mediante paradigmas de laboratorio, ya que los cuestionarios sólo serían útiles en el caso que los consumidores de EAA mostraran una dependencia por ellos. Además, hay dos variables que resultan importantes en la relación de los EAA con la violencia en la población general. En primer lugar, el período del desarrollo en el que comiencen a consumirse, siendo los efectos más adversos si comienzan a consumirse durante la adolescencia. Por último, que el consumo de EAA se produzca junto a otras sustancias como el alcohol, la cocaína, las anfetaminas, las benzodiazepinas y el rohypnol incrementaría la probabilidad de verse envuelto en crímenes violentos.

#### **4. Estudios llevados a cabo en población criminal**

La población reclusa consume y/o abusa de los EAA para mejorar su imagen corporal e incrementar su fuerza física, y no para la perpetración directa de actos criminales y/o violentos (Klötz y cols., 2010). Sin embargo, algunos reclusos con historial de abuso pueden verse envueltos en actos delictivos con violencia (Thiblin y Pärklö, 2002; Skårberg y cols., 2010) y asaltos a mano armada (Skårberg y cols., 2010). El riesgo de perpetrar estos actos se incrementa si se combinan los EAA con otras drogas como el alcohol y la cocaína (Skårberg y cols., 2010). De hecho, sólo un pequeño porcentaje de los reclusos con historial de abuso (aproximadamente 2 por 100) fueron condenados por la violencia derivada del consumo de EAA (Isacsson y cols., 1998).

Al comparar a los reclusos consumidores de EAA con los no consumidores, sólo aparecieron diferencias en el número de delitos cometidos con armas (de fuego y blancas), pero no en lo que respecta al uso de la violencia física (Klötz y cols., 2006; Klötz y cols., 2010). En este sentido, fueron los consumidores de EAA los que mayor número de delitos con armas cometieron. No obstante, la mitad de los consumidores de EAA confirmaron que aumentó su irritabilidad, mientras que la tercera parte de ellos se volvieron violentos. Además, aquellos individuos que afirmaron haber cometido delitos con violencia lo hicieron bajo los efectos de los EAA en interacción con otras sustancias

como el alcohol y la cocaína (Klötz y cols., 2010; Klotz y cols., 2007; Thiblin y cols., 2008), y los delitos fueron perpetrados tanto durante el consumo de los EAA como durante su abstinencia (Thiblin y cols., 2008). Otro estudio reveló que a excepción de las benzodiacepinas (BZD), no habría diferencias en el consumo de sustancias de abuso entre reclusos consumidores de EAA y no consumidores. No obstante, el consumo de BDZ no contribuyó a la frecuencia con la que perpetraron actos violentos. Además, tampoco hubo diferencias en la incidencia de crímenes violentos entre aquellos consumidores de EAA que manifestaron un consumo reciente y entre los consumidores habituales (Lundholm y cols., 2010).

La relación entre el consumo de EAA y la violencia también ha sido evaluada en personas con trastornos de personalidad. La violencia en consumidores de EAA se produciría en individuos con trastornos de personalidad del grupo B, que englobaría los trastornos antisocial, *borderline*, narcisista e histriónico (Thiblin y cols., 2008). En línea con estos resultados, la administración de EAA para tratar el hipogonadismo y la disfunción eréctil en un varón con trastorno bipolar y con historial delictivo previo (robos, asaltos y pedofilia) se relacionó con la perpetración del asesinato de su mujer (Sher y Landers, 2014). Otro varón con indicios de trastorno bipolar y con problemas para controlar su ira bajo los efectos del alcohol amenazó con asesinar a su familia y a un amigo e incluso con suicidarse con un arma tras estar varias semanas consumiendo dehidroepiandrosterona (Dean, 2000).

Finalmente, el análisis de la población reclusa violenta consumidora de EAA permitió describir tres tipos de violencia perpetrada bajo los efectos de éstos. El primer tipo de violencia es la *roid rage*, o rabia de esteroide, en la que se producen episodios de una furia incontrolable y violencia de forma impulsiva. Éstos tenderían a producirse tras una ingesta de EAA inusualmente alta durante un período de tiempo prolongado. El segundo tipo se denominaría *terminator*, o del asesino de sangre fría, puesto que algunos de los asesinatos perpetrados durante la ingesta de EAA presentan un grado de premeditación. El tercero tipo, denominado *Stürmschnapps behaviour*, sería el que presentan aquellos individuos que toman EAA con el fin de infundirse valor para perpetrar un acto violento (Thiblin y cols., 1997). Los dos primeros tipos de violencia podrían ser similares a los perpetrados por los hombres que infligen violencia contra sus parejas en el ámbito doméstico, puesto que el tipo II o impulsivo sería similar a la *roid rage* y el tipo I (o premeditado) sería similar al asesino de sangre fría (Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013).

Por todo ello, los estudios con población criminal nos permitirían concluir que la relación con el consumo de EAA facilitaría la violencia en subgrupos, específicamente en aquellos que presentan rasgos de personalidad del grupo B (antisocial, *borderline*, narcisista e histriónico) y que consumen junto a los EAA otras sustancias de abuso como el alcohol y la cocaína.

## **5. EAA Y VIOLENCIA AUTODIRIGIDA: EL SUICIDIO TRAS EL CONSUMO**

El suicidio podría ser entendido como violencia autodirigida, puesto que los mecanismos cerebrales y neuroquímicos se solapan en gran medida con los de la violencia interpersonal (Moya-Albiol, 2010). Un estudio reciente afirma que la tasa de suicidio entre deportistas de élite suecos de 30 a 50 años ha aumentado entre un 2-4 por 100 respecto a la tasa de suicidio de población general masculina (Lindqvist y cols., 2013). De dicho porcentaje, el 20 por 100 podría ser debido de forma directa (complicaciones cardiovasculares) o indirecta (desinhibición conductual caracterizada por impulsividad, alteraciones del estado de ánimo e ingesta descontrolada de sustancias de abuso) al consumo prolongado de EAA (Lindqvist y cols., 2013; Thiblin y cols., 2000). La relación entre suicidio y consumo de EAA sugiere que la perpetración de dichos actos podría producirse tanto durante su uso activo (en los primeros seis meses) como entre los dos y seis primeros meses tras iniciar la abstinencia de los mismos. En ambos casos, la perpetración del suicidio o la ideación suicida podrían estar relacionadas con el incremento de los síntomas de depresión y las alteraciones del estado de ánimo que aparecerían durante dicho período (Bolding y cols., 2002; Pope y Katz, 1990; Thiblin y cols., 1999).

Estudios correlacionales afirman que los suicidas consumidores de EAA presentan mayores niveles de la ratio testosterona/epitestosterona, los metabolitos de nandrolona, estanozolol y metandianona (Darke y cols., 2014), que podrían producir alteraciones en los receptores cerebrales del GABA<sub>A</sub> y en el estado de ánimo (Bolding y cols., 2002; Butterfield y cols., 2005; Darke y cols., 2014; Pope y Katz, 1990; Thiblin y cols., 1999).

Por tanto, podríamos concluir que las alteraciones del estado de ánimo derivadas del consumo de EAA subyacerían a la ideación y la perpetración suicida.

## **6. CONCLUSIONES**

Los estudios llevados a cabo hasta el momento no permiten profundizar de forma fehaciente en la comprensión de la perpetración de actos violentos por parte de los consumidores de EAA. Tal y como hemos visto, es difícil establecer una relación causal entre ambas variables, pues la inclinación a la violencia se registra en determinados subgrupos poblacionales y, obviamente, en interacción con otras variables.

Las variables relativas a los EAA que deberían contemplarse serían: la dosis administrada y la dependencia o no de estas sustancias. En general, cuanto mayor sea la dosis de EAA administrada (entre 600 y 1.100 mg/semanales, que excedería la cantidad recomendable de 1 mg/kg del peso corporal total del individuo por día), sobre todo si los sujetos manifiestan dependencia de ellos, mayores alteraciones del estado de ánimo se producen, hasta el punto de desencadenar episodios maníacos con alta hostilidad, paranoias, delirios de referencia y grandeza. Sin embargo, este incremento del afecto

negativo no tiene que desencadenar necesariamente la expresión de la violencia. Hay otras variables mediadoras que actúan como factores catalizadores o desencadenantes de la expresión de la violencia.

Los trastornos de la personalidad son fundamentales para comprender la relación entre consumo de EAA y violencia, especialmente aquellos englobados en el grupo B, que desempeñarían un doble rol. Por un lado, serían un factor predisponente tanto hacia el consumo de EAA y sustancias de abuso como hacia la violencia, siendo los EAA, junto con la cocaína y el alcohol, factores catalizadores con los que sería posible que los episodios maníacos y psicóticos desencadenaran la expresión de la violencia. Además, si a este conjunto de factores añadimos que el sujeto presenta una alta ira rasgo, el riesgo de violencia sería aún mayor. En este caso, los EAA son un factor más a considerar, aunque per se no desencadenarían la violencia. Por otro lado, los trastornos de personalidad no tienen que preceder necesariamente al consumo de EAA, sino que el abuso prolongado de ellos durante la adolescencia puede derivar en un trastorno, que, en interacción con las variables presentadas anteriormente, incrementa la probabilidad de reaccionar de forma violenta. Por tanto, aumentaría el riesgo de violencia, especialmente si la persona comienza a abusar de los EAA a una edad temprana como la adolescencia, en la que el SNC se encuentra en proceso de maduración.

Durante los episodios maníacos y psicóticos hay una mayor probabilidad de manifestar violencia, puesto que se desarrollan en un contexto de paranoia, irritabilidad y delirios. A pesar de que los consumidores de EAA no presenten sesgos de atribución hostil o de filtrar la información con connotaciones negativas, sí que tienen problemas a la hora de procesar la información dados sus mayores déficits atencionales y su menor velocidad de procesamiento, que subyacerían a su alta impulsividad. Dichos déficits cognitivos se agravan si el abuso de los EAA se ha iniciado a edades tempranas. Además, en muchos de los casos las agresiones se producen en un contexto de intoxicación alcohólica, que ha sido previamente descrito en la literatura. De este modo, se restringe drásticamente el procesamiento de la información, lo que afecta al buen desempeño de las funciones ejecutivas y facilita la expresión de la violencia (Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013). Y si el alcohol u otras sustancias de abuso interactúan con los déficits cognitivos ya presentes en los consumidores de EAA, el riesgo de violencia es mucho mayor.

La antesala a las reacciones violentas serían los episodios maníacos y psicóticos, que desencadenan dos posibles tipos de violencia: la impulsiva, conocida como *roid rage*, y la premeditada o de tipo *terminator*. Por otro lado, también se consumen los EAA con el fin de adquirir el suficiente coraje para poder delinquir, lo que lleva a emplear la violencia (figura 10.1). Sin embargo, cabe destacar que estos tipos de violencia se mantienen en el tiempo mientras el consumo de EAA perdure, pero, una vez cese el consumo y se supere el síndrome de abstinencia (aproximadamente dos meses después del último consumo), desaparecerían las alteraciones drásticas del estado de ánimo y/o los episodios de manía

y psicosis.

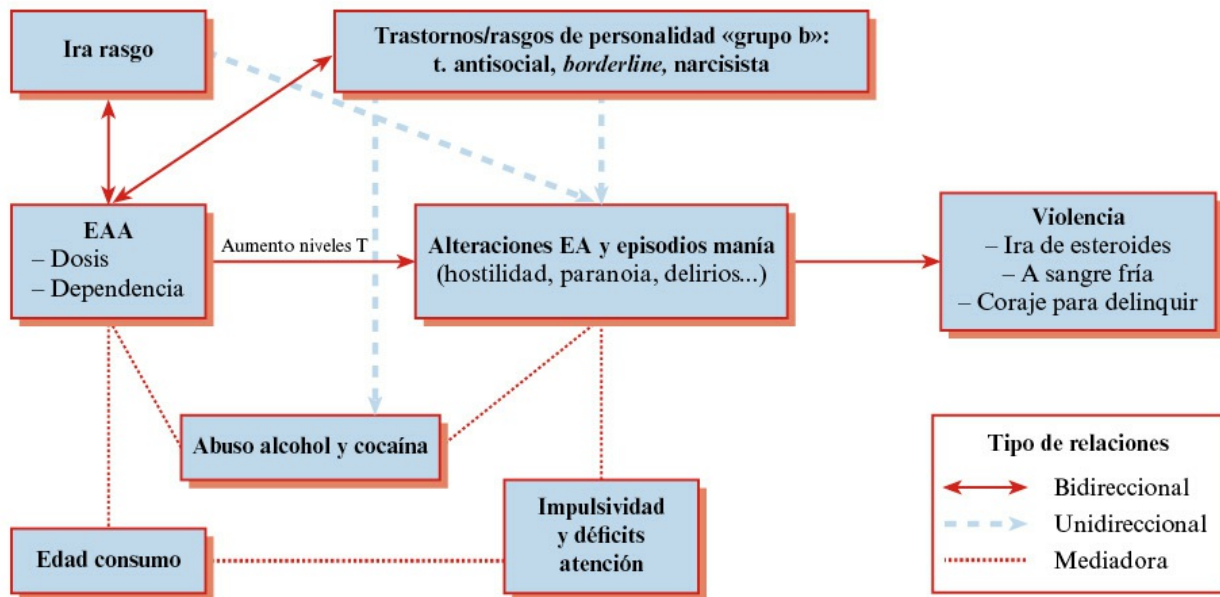


Figura 10.1.—Modelo de facilitación de la violencia por consumo de esteroides anabolizantes.

Por otro lado, la violencia interpersonal se solaparía a nivel neuroquímico y neuroanatómico con las conductas de autolisis, por lo que el consumo de EAA también las precipitaría, siendo un posible mecanismo mediador las alteraciones del estado de ánimo. De hecho, el incremento de los síntomas depresivos durante los seis primeros meses de consumo o durante los dos-seis meses de abstinencia facilitarían la perpetración del suicidio, puesto que durante ese período se acentúan los síntomas de depresión y la ideación suicida (figura 10.2).

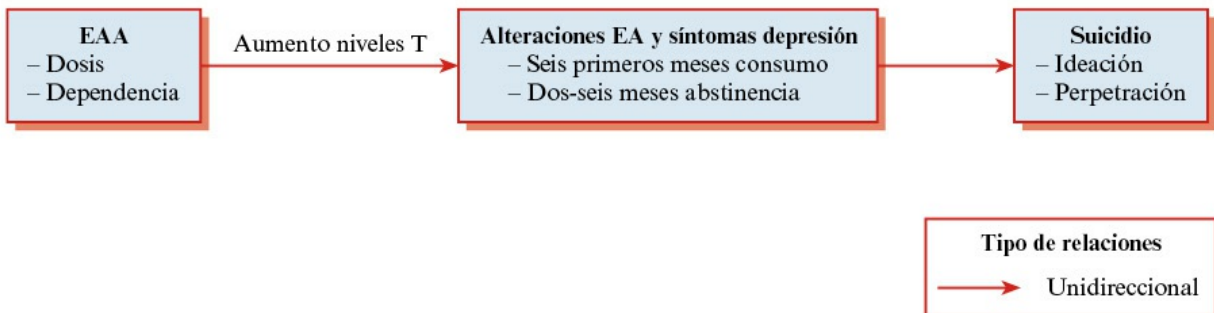


Figura 10.2.—Modelo de facilitación de las conductas de autolisis por consumo de esteroides anabolizantes.

Por último, deben destacarse diversas limitaciones metodológicas de los estudios emprendidos hasta la fecha, como son que la violencia no ha sido evaluada de forma uniforme a lo largo de los estudios, puesto que algunos de ellos sólo contemplaron la violencia autoinformada; otros, paradigmas de laboratorio, y otros, el historial previo de perpetración de actos violentos y/o delictivos. Además, también sería necesario señalar que la evaluación del consumo de EAA se realizó en algunos casos mediante el análisis de los metabolitos de EAA en sangre u orina y en otros casos mediante autoinformes y/o entrevistas. Además, en los estudios no se han contemplado los correlatos hormonales y neuroanatómicos, que son importantes para la perpetración de la violencia. Además, resulta necesario destacar que en el caso de los deportistas la bibliografía es previa al año 2005, mientras que en el caso de la población presidiaria la mayoría de la bibliografía es posterior a 2010. El motivo principal podría ser debido a que las investigaciones llevadas a cabo en cada una de esas poblaciones habrían sido llevadas a cabo por unos pocos equipos de investigación cuya actividad investigadora se circunscribe a determinados períodos temporales. Por tanto, deben ser contempladas estas limitaciones, así como la ausencia de una batería neuropsicológica que permitiera evaluar diversos dominios cognitivos y que proporcionara una mejor comprensión de por qué las alteraciones del estado de ánimo desencadenan la expresión de la violencia en estos subgrupos poblacionales. Contemplar estas variables permitiría desarrollar nuevas líneas de investigación que permitieran detectar a aquellos sujetos con una predisposición a la violencia y planificar estrategias de intervención más eficaces. Además, el desarrollo de una batería neuropsicológica específica centrada en los procesos atencionales y en las funciones ejecutivas para esta clase de población permitiría mejorar los programas de intervención enfocados a la rehabilitación de procesos cognitivos básicos. Finalmente, estas líneas de investigación permitirían aplicar los resultados a los contextos legales, puesto que en ocasiones la *roid rage* se ha empleado como atenuante en los juicios. Un mayor conocimiento en este ámbito permitiría incrementar la validez de la psicología/neuropsicología forense. El consumo de anabolizantes es fundamental para las ciencias criminológicas, por lo que la Neurocriminología ha de contemplarlo tanto en temas de prevención como en el diagnóstico, la evaluación de la peligrosidad y la intervención en conductas violentas y criminales.

---

## REFERENCIAS

- Bahrke, M. S. y Yesalis, C. E. 3rd. (1994). Weight training. A potential confounding factor in examining the psychological and behavioural effects of anabolic-androgenic steroids. *Sports Medicine*, 18(5), 309-318.
- Beaver, K. M., Vaughn, M. G., Delisi, M. y Wright, J. P. (2008). Anabolic-androgenic steroid use and involvement in violent behavior in a nationally representative sample of young adult males in the United States. *American Journal of Public Health*, 98(12), 2185-2187.
- Bolding, G., Sherr, L. y Elford, J. (2002). Use of anabolic steroids and associated health risks among gay men attending London gyms. *Addiction*, 97(2), 195-203.

- Bond, A. J., Choi, P. Y. y Pope, H. G. Jr. (1995). Assessment of attentional bias and mood in users and non-users of anabolic-androgenic steroids. *Drug and Alcohol Dependence*, 37(3), 241-245.
- Brower, K. J., Blow, F. C., Young, J. P. y Hill, E. M. (1991). Symptoms and correlates of anabolic-androgenic steroid dependence. *British Journal of Addiction*, 86(6), 759-768.
- Butterfield, M. I., Stechuchak, K. M., Connor, K. M., Davidson, J. R., Wang, C., MacKuen, C. L., ... Marx, C. E. (2005). Neuroactive steroids and suicidality in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 380-382.
- Choi, P. Y. L., Parrott, A. C. y Cowan, D. (1990). High-dose anabolic steroids in strength athletes: Effects upon hostility and aggression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 5(4), 349-356.
- Choi, P. Y. y Pope, H. G. Jr. (1994). Violence toward women and illicit androgenic-anabolic steroid use. *Annals of Clinical Psychiatry*, 6(1), 21-25.
- Conacher, G. N. y Workman, D. G. (1989). Violent crime possibly associated with anabolic steroid use. *American Journal of Psychiatry*, 146(5), 679.
- Copeland, J., Peters, R. y Dillon, P. (2000). Anabolic-androgenic steroid use disorders among a sample of Australian competitive and recreational users. *Drug and Alcohol Dependence*, 60(1), 91-96.
- Cooper, C. J., Noakes, T. D., Dunne, T., Lambert, M. I. y Rochford, K. (1996). A high prevalence of abnormal personality traits in chronic users of anabolic-androgenic steroids. *British Journal of Sports Medicine*, 30(3), 246-250.
- Corrigan, B. (1996). Anabolic steroids and the mind. *Medical Journal of Australia*, 165(4), 222-226.
- Dean, C. E. (2000). Prasterone (DHEA) and mania. *Annals of Pharmacotherapy*, 34(12), 1419-1422.
- Dukarm, C. P., Byrd, R. S., Auinger, P. y Weitzman, M. (1996). Illicit substance use, gender, and the risk of violent behavior among adolescents. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 150(8), 797-801.
- Hall, R. C., Hall, R. C. y Chapman, M. J. (2005). Psychiatric complications of anabolic steroid abuse. *Psychosomatics*, 46(4), 285-290.
- Hildebrandt, T., Langenbucher, J. W., Flores, A., Harty, S. y Berlin, H. (2014). The influence of age of onset and acute anabolic steroid exposure on cognitive performance, impulsivity, and aggression in men. *Psychology of Addictive Behaviors*, 28(4), 1096-1104.
- Isacson, G., Garle, M., Ljung, E. B., Asgård, U. y Bergman, U. (1998). Anabolic steroids and violent crime—an epidemiological study at a jail in Stockholm, Sweden. *Comprehensive Psychiatry*, 39(4), 203-205.
- Klotz, F., Garle, M., Granath, F. y Thiblin, I. (2006). Criminality among individuals testing positive for the presence of anabolic androgenic steroids. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1274-1279.
- Klotz, F., Petersson, A., Isacson, D. y Thiblin, I. (2007). Violent crime and substance abuse: a medico-legal comparison between deceased users of anabolic androgenic steroids and abusers of illicit drugs. *Forensic Science International*, 173, 57-63.
- Klotz, F., Petersson, A., Hoffman, O. y Thiblin, I. (2010). The significance of anabolic androgenic steroids in a Swedish prison population. *Comprehensive Psychiatry*, 51, 312-318.
- Kouri, E. M., Lukas, S. E., Pope, H. G. Jr. y Oliva, P. S. (1995). Increased aggressive responding in male volunteers following the administration of gradually increasing doses of testosterone cypionate. *Drug and Alcohol Dependence*, 40(1), 73-79.
- Lundholm, L., Käll, K., Wallin, S. y Thiblin, I. (2010). Use of anabolic androgenic steroids in substance abusers arrested for crime. *Drug and Alcohol Dependence*, 111(3), 222-226.
- Martínez-Sanchis, S., Salvador, A., Moya-Albiol, L., González-Bono, E. y Simón, V. M. (1997). Effects of chronic treatment with testosterone propionate on aggression and hormonal levels in intact male mice. *Psychoneuroendocrinology*, 23(3), 275-293.
- Midgley, S. J., Heather, N. y Davies, J. B. (2001). Levels of aggression among a group of anabolic-androgenic steroid users. *Medicine Science and the Law*, 41(4), 309-314.
- Moya-Albiol, L. (2010). *Psicobiología de la violencia*. Madrid: Pirámide.
- Moya-Albiol, L., Martínez-Sanchis, S. y Salvador, A. (1997). Effects of a mixture of two anabolic-androgenic steroids on offensive behaviours of intact male mice. *Medical Science Research*, 25, 191-192.
- Papazisis, G., Kouvelas, D., Mastrogianni, A. y Karastergiou, A. (2007). Anabolic androgenic steroid abuse and mood disorder: a case report. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(2), 291-293.
- Parrott, A. C., Choi, P. Y. y Davies, M. (1994). Anabolic steroid use by amateur athletes: effects upon psychological mood states. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 34(3), 292-298.
- Perry, P. J., Kutscher, E. C., Lund, B. C., Yates, W. R., Holman, T. L. y Demers, L. (2003). Measures of aggression and mood changes in male weightlifters with and without androgenic anabolic steroid use. *Journal of Forensic Science*, 48(3), 646-651.
- Pope, H. G. Jr. y Katz, D. L. (1988). Affective and psychotic symptoms associated with anabolic steroid use.



- The American Journal of Psychiatry*, 145(4), 487-490.
- Pope, H. G. Jr. y Katz, D. L. (1990). Homicide and near-homicide by anabolic steroid users. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51(1), 28-31.
- Pope, H. G. Jr. y Katz, D. L. (1994). Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Archives of General Psychiatry*, 51(5), 375-382.
- Pope, H. G., Kouri, E. M. y Hudson, J. I. (2000). Effects of supra-physiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men. A randomised controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 52, 133-140.
- Pope, H. G. Jr., Kouri, E. M., Powell, K. F., Campbell, C. y Katz, D. L. (1996). Anabolic-androgenic steroid use among 133 prisoners. *Comprehensive Psychiatry*, 37(5), 322-327.
- Pope, H. G. Jr., Wood, R. I., Rogol, A., Nyberg, F., Bowers, L. y Bhasin, S. (2014). Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 35(3), 341-375.
- Rashid, H., Ormerod, S. y Day, E. (2007). Anabolic androgenic steroids: what the psychiatrist needs to know. *Advances in Psychiatric Treatment*, 13, 203-211.
- Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (2013). Neuropsychology of perpetrators of domestic violence: The role of traumatic brain injury and alcohol abuse and/or dependence. *Revista Neurología*, 57, 515-522.
- Salvador, A., Moya-Albiol, L., Martínez-Sanchis, S. y Simón, S. (1999). Lack of effects of anabolic-androgenic steroids on locomotor activity in intact male mice. *Perceptual and Motor Skills*, 88, 319-328.
- Saudan, C., Baume, N., Robinson, N., Avois, L., Mangin, P. y Saugy, M. (2006). Testosterone and doping control. *British Journal of Sports Medicine*, 40(1), i21-i24.
- Schulte, H. M., Hall, M. J. y Boyer, M. (1993). Domestic violence associated with anabolic steroid abuse. *The American Journal of Psychiatry*, 150(2), 348.
- Sher, L. y Landers, S. (2014). Bipolar disorder, testosterone administration, and homicide: A case report. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. doi:10.3109/13651501.2014.894075.
- Skärberg, K., Nyberg, F. y Engström, I. (2010). Is there an association between the use of anabolic-androgenic steroids and criminality? *European Addiction Research*, 16(4), 213-219.
- Su, T. P., Pagliaro, M., Schmidt, P. J., Pickar, D., Wolkowitz, O. y Rubinow, D. R. (1993). Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *JAMA*, 269(21), 2760-2764.
- Thiblin, I., Lindquist, O. y Rajs, J. (2000). Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. *Journal of Forensic Science*, 45(1), 16-23.
- Thiblin, I., Kristiansson, M. y Rajs, J. (1997). Anabolic androgenic steroids and behavioural patterns among violent offenders. *The Journal of Forensic Psychiatry*, 8(2), 299-310.
- Thiblin, I. y Pärklo, T. (2002). Anabolic androgenic steroids and violence. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.*, (412), 125-128.
- Thiblin, I., Runeson, B. y Rajs, J. (1999). Anabolic androgenic steroids and suicide. *Annals of Clinical Psychiatry*, 11(4), 223-231.
- Tricker, R., Casaburi, R., Storer, T. W., Clevenger, B., Berman, N., Shirazi, A. y Bhasin, S. (1996). The effects of supraphysiological doses of testosterone on angry behavior in healthy eugonadal men—a clinical research center study. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 81(10), 3754-3758.
- Van Amsterdam, J., Opperhuizen, A. y Hartgens, F. (2010). Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57(1), 117-123.
- Yates, W. R., Perry, P. y Murray, S. (1992). Aggression and hostility in anabolic steroid users. *Biological Psychiatry*, 31(12), 1232-1234.

---

## NOTAS

\* Reproducido de Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (2015). ¿Facilitan los esteroides anabolizantes-androgenizantes la expresión de la violencia? *Revista Española de Drogodependencias*, 40(4), con el permiso de la *Revista Española de Drogodependencias*.



# 11

## **Estrógenos, progestágenos y prolactina: otras hormonas implicadas en la agresión**

LUIS MOYA ALBIOL  
MIGUEL ÁNGEL SERRANO ROSA  
JESÚS MARTÍN RAMÍREZ

### **1. INTRODUCCIÓN**

Tal y como se viene indicando a lo largo del presente libro, la agresión y la violencia son el resultado de una interacción bidireccional con diversos factores psicosociales y biológicos. Entre estos últimos se encuentran las acciones ejercidas por las hormonas, destacando, tal y como se ha puesto de manifiesto en el capítulo 9, el rol de la testosterona (T). Pero, además, hay otras hormonas, como los estrógenos, los progestágenos y la prolactina (PRL), que tienen que ser consideradas, ya que desempeñan un rol fundamental en el caso de las hembras y mujeres y en algunos tipos concretos de agresión como la parental. Los estrógenos son las principales hormonas sexuales femeninas, que comienzan a ser segregados por los ovarios en un momento temprano de la vida, bastante antes de la pubertad, pero sus niveles son bajos en la infancia. La concentración de estas hormonas se incrementa notablemente en la pubertad, y fluctúa regularmente a lo largo de la vida fértil de la mujer en función de la fase del ciclo menstrual. De forma contraria a lo que ocurre en los testículos (tal y como se ha comentado en el capítulo anterior, se produce un pico en la secreción de T en el período prenatal), no hay evidencia empírica de que exista acción hormonal alguna en los ovarios del feto. Por otra parte, es importante señalar que los estrógenos desempeñan un papel fundamental en la maduración de los órganos genitales y en la aparición de los caracteres sexuales secundarios. Por otra parte, la PRL controla la secreción láctea por parte de las glándulas mamarias en adultos. En este sentido, no se producen cambios en los niveles sanguíneos de esta hormona al llegar la pubertad en chicos, mientras que en chicas tiene lugar un ligero incremento al final de la adolescencia.

El objetivo de este capítulo es ofrecer información actualizada sobre las relaciones entre los estrógenos, los progestágenos y la PRL, por una parte, y la agresión y la violencia, por otra. Dado que los estrógenos se consideran «hormonas femeninas», la mayor parte de los estudios se han realizado en hembras/mujeres, siendo escasas las

investigaciones en machos/hombres. En este capítulo, se comenzará por exponer un breve resumen de los resultados obtenidos en los estudios con animales. Tras ello, se describirán los principales hallazgos obtenidos en las investigaciones en humanos, para lo que se analizará el rol de estas hormonas en el síndrome premenstrual (SPM), y se comentarán algunos de los estudios que han analizado la relación entre PRL y agresión. Además de los andrógenos y del cortisol, estas hormonas son consideradas entre las que más influyen en la conducta agresiva y violenta (Nelson y Trainor, 2007). Sin embargo, es importante indicar que en la mayor parte de los manuales de Psicobiología, cuando se trata el tema de las emociones (en concreto la agresión), no se hace referencia al papel de los estrógenos en la agresión, y en el caso de la progesterona y de la PRL se relacionan principalmente con la agresión parental.

## **2. ESTUDIOS EN ANIMALES**

Los estudios en animales se han llevado a cabo fundamentalmente en roedores, y se han focalizado en el estudio de la inversión del rol sexual, en el del papel de los receptores para estrógenos y en el análisis de la relación entre estas hormonas y la agresión maternal. A continuación, pasamos a ofrecer los resultados más relevantes obtenidos en cada una de estas temáticas.

### **2.1. Inversión del rol sexual**

En algunas especies de animales, por ejemplo en los hámsters dorados, las hembras son más agresivas que los machos, aspecto que va ligado a una inversión del rol sexual. Este efecto se ve modulado por las condiciones de alojamiento. En este sentido, las hembras ovariectomizadas alojadas individualmente son más agresivas que las intactas cuando se les ubica junto a otro hámster en un área neutral, pero las alojadas en grupo pelean menos que las alojadas individualmente. Al ser tratadas con estradiol y progesterona, se produce un incremento de la agresión en las hembras alojadas en grupo en comparación con las intactas (Nelson, 2000).

### **2.2. Estudios sobre receptores para estrógenos**

La acción genómica de los estrógenos está mediatizada por dos tipos de receptores: los receptores alfa (forma clásica) y los receptores beta. Se ha mostrado que diversos tejidos celulares contienen el ARN mensajero del receptor para estrógenos beta, y que el 17beta-estradiol se une a ambos tipos de receptores (alfa y beta) con una afinidad similar. El papel exacto de ambos tipos de receptores en la regulación de la conducta, reproductiva femenina y otras conductas como la agresiva y la parental, no están todavía claramente definidos.

Una forma de analizar el papel de ambos receptores es mediante el bloqueo de la expresión génica selectiva de cada tipo de receptor, utilizando para ello los métodos génicos *knockout* o técnicas de eliminación de genes. Ratones macho con alteraciones del gen que codifica la forma isomórfica alfa de los receptores de estrógenos (ERalfaKO), pero no la forma beta, muestran casi una completa supresión de la conducta ofensiva, mientras que otras conductas, como la sexual y la parental, sólo se ven reducidas parcialmente en comparación con ratones de la cepa *wild-type* (Ogawa y cols., 1997, y Scordalakes y Rissman, 2003). Además, la agresión en ratones ha mostrado una correlación positiva con el número de ERalfaKO en el septum lateral, el núcleo del lecho de la estría terminal, el hipotálamo anterior y el área preóptica medial (Trainor y cols., 2006). Sin embargo, cuando la alteración genética afecta a la forma isomórfica beta, los animales exhiben niveles normales agresión o incluso incrementos, en función de la experiencia social (Ogawa y cols., 1999) o de la edad (Nomura y cols., 2002). Los ratones hembra ERalfaKO, al contrario que los machos, muestran un nivel más alto de agresión dirigido hacia otras hembras (intrusas) y mayor porcentaje de infanticidio al evaluar la conducta parental que las hembras de la cepa *wild-type*.

Estos resultados sugieren que la expresión del gen para los receptores de estrógenos alfa es importante para la inducción de la conducta agresiva en ratones macho, pero no en las hembras. Ello va en línea con otros estudios ya clásicos que mostraron que tanto la T como los estrógenos restablecen la conducta agresiva en ratones macho gonadectomizados, mientras que sólo la T, pero no los estrógenos, induce la agresión en ratones hembra. Por ello, es posible que los altos niveles de conducta agresiva encontrados en hembras ERalfaKO puedan ser debidos a niveles elevados de T, y a que estas hembras hayan tenido niveles elevados de T durante el período neonatal. En esta línea, los estudios previos mostraron que hembras adultas que habían sido tratadas neonatalmente con T ofrecían mayores niveles de agresión en respuesta a la T durante la edad adulta. Además, la falta de la expresión de gen que codifica los receptores de estrógenos alfa durante el período neonatal puede no dañar el desarrollo de los sustratos neurales para la agresión en hembras ERalfaKO, en marcado contraste con lo que ocurre en el caso de los machos ERalfaKO. Así, se ha mostrado que la estimulación neonatal de los receptores para estrógenos no parece ser necesaria para la agresión producida por los efectos de la T en ratones hembra, ya que la androgenización neonatal con agonistas específicos para los receptores de andrógenos produce un incremento de la conducta agresiva en respuesta a la T en ratones hembra adultos. Por otro lado, la conducta agresiva en hembras ERalfaKO gonadectomizadas disminuyó tras el tratamiento con estrógenos, sustancias que han mostrado, además, inhibir la agresión posparto en ratones hembra. Sin embargo, como tanto los niveles de agresión como los de estrógenos fueron elevados en hembras ERalfaKO intactas, se ha postulado que los estrógenos pueden inhibir la agresión, posiblemente a través del receptor de estrógenos tipo alfa en las hembras, *wild-type* pero no en las ERalfaKO.

Por todo ello, la administración de estrógenos puede inhibir la agresión a través de mecanismos no genómicos o a través de mecanismos mediados por el receptor de estrógenos beta (Tsuda y cols., 2007). Sin embargo, hay evidencia empírica sólida que otorga a este receptor un papel clave en la ansiedad, ya que la activación del receptor para estrógenos beta reduce la ansiedad en diversas tareas y especies. Además, la relación entre el receptor beta y la serotonina parece ser crítica para la regulación de la ansiedad a través del estradiol. Parece que este receptor también está implicado en el aprendizaje visoespacial, ya que en su ausencia éste se inhibe. Por otra parte, estudios recientes han otorgado un papel relevante al receptor beta en la diferenciación sexual, de modo que su activación en machos neonatos podría producir la defeminización de la conducta sexual. El receptor beta interactúa con otras sustancias como la vasopresina, la oxitocina, la PRL y el factor de liberación de corticotropina, aunque los mecanismos exactos por los que se produce no son todavía conocidos. Además, habría que estudiar la interacción de los receptores para estrógenos alfa y beta, las acciones de ligandos no estrogénicos con el receptor beta y el papel de este receptor en la diferenciación sexual (Bodo y Rissman, 2006). Por todo ello, aunque el receptor beta podría ejercer una influencia en la agresión y la violencia, parece que estaría más relacionado con otras conductas, como la ansiedad.

### **2.3. Agresión parental**

Tal y como se especificó en el capítulo sobre la definición y tipología de la agresión, la clasificación de la agresión animal de Moyer (Moyer, 1987) fue criticada por referirse a la agresión maternal como únicamente presente en hembras. Algunas clasificaciones posteriores incluyeron la agresión parental como más general, que podía darse tanto en machos como en hembras. A pesar de ello, la mayoría de trabajos llevados a cabo en animales se han centrado en estudiar los mecanismos neurobiológicos y hormonales implicados en este tipo de agresión en hembras, ya que los indicadores biológicos que la caracterizan parecen ser mucho más claros.

Tanto los niveles como la cantidad de agresión son mayores en ratas hembra cuando se encuentran en los períodos de gestación y lactancia. A nivel conductual, exhiben los mismos patrones que los machos, incluyendo piloerección y ataque laterales, pero difiere en su función, que en este caso es protectora. Tanto la agresión como el cuidado maternales están organizados en una fase hormonal que comprende la gestación, el parto y, aproximadamente una semana después del parto, una fase posterior no hormonal.

Las hormonas esenciales en el control de la agresión maternal son la progesterona y los estrógenos. Hembras ovariectomizadas tratadas con implantes de T durante 16 días y con inyecciones diarias de progesterona desde el día 3 hasta el 15, seguido por una inyección final de benzoato de estradiol, mostraron mayor agresión en el 100 por 100 de los casos. La omisión de la inyección de benzoato de estradiol o de progesterona redujo

el porcentaje de hembras que mostraron agresión a un 60 por 100 de los casos. La agresión maternal en roedores se inicia durante la gestación, estimulada principalmente por la progesterona, ya que el inicio de la agresividad de las hembras gestantes se produce en el mismo momento en que los niveles de progesterona se incrementan significativamente. Hacia el final del embarazo los niveles de progesterona disminuyen, pero la agresividad continúa. Aunque no se sabe por qué, el incremento de T que se produce antes del parto podría ser la causa (Gómez-Jarabo, 1999).

La conducta agresiva está estrechamente relacionada con el cuidado de las crías durante el ciclo de la conducta maternal, y ambas conductas comparten unas bases hormonales similares y el efecto de la estimulación uterina. Sin embargo, el cuidado maternal requiere la presencia de la PRL (su presencia es necesaria, junto a los estrógenos, para que aparezca la agresión maternal) y el decline de la progesterona, mientras que la agresión maternal aparece independientemente de las hormonas hipofisarias (se han realizado hipofisectomías antes del tratamiento hormonal y se ha seguido mostrando agresión maternal, aunque las latencias de ataque fueron mayores y éstos fueron menos frecuentes) y no necesita la disminución en la progesterona. Tras el nacimiento, y durante un período aproximado de 48 horas, los ratones hembra se vuelven dóciles y no atacan a los intrusos. Es en este período cuando vuelven a aparearse, y esa disminución de la agresividad viene determinada por altos niveles de estradiol. La ovariectomía de la hembra antes del parto reducía el período de docilidad a 24 horas, y la administración posterior de estradiol volvía a reinstaurar la duración normal (Carlson, 2006).

Respecto a las bases neuronales implicadas, cabe señalar que el hipotálamo ventromedial es uno de los lugares de la acción estrogénica que modula la agresión maternal. Al lesionar las proyecciones laterales del hipotálamo ventromedial se ha observado una disminución de la conducta maternal, por lo que se han estudiado otras áreas cerebrales que reciben inervación del hipotálamo ventromedial. Una de esas regiones es el núcleo peripeduncular del cerebro medio lateral, cuya lesión produce déficits en la agresión maternal cuando se realiza el séptimo día de la lactancia, pero no si se lleva a cabo con anterioridad, aunque no produce alteraciones en la conducta maternal. Este núcleo no parece mediar en la agresión maternal estimulada hormonalmente (estaría más implicado el hipotálamo ventromedial), sino únicamente en la agresión maternal estimulada de forma no hormonal.

La agresión maternal es más intensa en ratas en período de lactancia cuyas crías se encuentran entre los días 3 y 12 tras el parto. En un estudio reciente, se ha puesto de manifiesto que al ser enfrentadas a un macho intruso, las ratas hembras que se encontraban en el octavo día posparto mostraban menores niveles de PRL 30 minutos después del encuentro agresivo, pero no se han observado cambios en la expresión neuronal de la PRL en el área preóptica medial del hipotálamo. De este modo, la agresión maternal altera la secreción de PRL, pero no produce cambios en su expresión cerebral

(en el ARN mensajero evaluado mediante hibridación in situ) (Consiglio y Bridges, 2009).

Además, la agresión maternal está modulada por el contexto, ya que al enfrentar a madres lactantes con machos intrusos dominantes y sumisos que previamente habían cometido infanticidio, éstas atacaron a ambos, pero los subordinados recibieron ataques más intensos que los dominantes (estos últimos mostraron, además, mayor nivel de agresión defensiva que los subordinados). Las hembras no persistieron en sus ataques contra machos con alta habilidad de lucha (Palanza y cols., 1994).

En el caso de los machos, se ha comprobado que la administración de altas dosis de progesterona induce el infanticidio persistente. Este fenómeno no tiene lugar en hembras, ya que el aumento natural de la progesterona no induce a ningún tipo de agresión contra la cría (Schneider y cols., 2009). La agresión que provoca la progesterona en hembras se da ante cualquier situación de amenaza para las crías, por lo que desempeña principalmente un papel protector.

### **3. AROMATIZACIÓN DE LA TESTOSTERONA**

La aromatización consiste en el proceso por el que se sintetiza estradiol a partir de la testosterona (T) en el cerebro de los roedores macho. Esta producción local de estradiol controla los circuitos neurales que subyacen a la vocalización durante el cortejo, el apareamiento, la agresión y el marcaje del territorio. Tanto dicho proceso como sus efectos sobre el comportamiento no están totalmente esclarecidos en el caso de las hembras. La aromatización de la T ha demostrado ser importante para la regulación del comportamiento agresivo y sexual no sólo en roedores sino en otras especies como pájaros, peces e incluso en mamíferos (Ubuka y Tsutsui, 2014).

La aromatización de la T en la amígdala medial posterodorsal regula diversos tipos de violencia en función del sexo de los ratones. Mientras que en machos se vincula a diversos componentes de la agresión, en hembras se asocia únicamente con la agresión maternal (Unger y cols., 2015). Otro estudio científico halló que la hormona inhibidora de la gonadotropina, un neuropéptido hipotalámico, inhibía los comportamientos sociosexuales en las codornices macho por la activación directa de la aromatización de la T. Ésta incrementaba los niveles de neuroestrógenos en el área preóptica, siendo esta estructura cerebral crítica para la regulación de los comportamientos sociosexuales. No obstante, la dopamina y el glutamato estimularían los comportamientos sociosexuales en los pájaros y en los mamíferos inhibiendo la aromatización en el área preóptica (Ubuka y Tsutsui, 2014).

Diversos autores sostienen que unos niveles adecuados de neuroestrógenos son necesarios para el mantenimiento de determinados comportamientos sociosexuales y agresivos en machos estando el incremento de estas sustancias implicado en la inhibición de los mismos. Por tanto, tal y como sucede con otras hormonas, los neuroestrógenos

mantendrían con la agresividad una relación en forma de U invertida.

#### **4. ESTUDIOS EN HUMANOS**

Las investigaciones en humanos han seguido fundamentalmente una metodología de tipo correlacional a la hora de analizar la relación entre los estrógenos y la agresión y violencia. Además de estos trabajos, contamos con los datos provenientes del SPM, que es una consecuencia de los cambios en estrógenos y progesterona relacionados con el ciclo menstrual en la mujer.

Los estudios observacionales en chicas prepúberes (entre 9 y 14 años) muestran una conducta agresiva similar a la de los chicos de su edad, con una relación positiva entre niveles altos de estrógenos y agresión y un bajo nivel de conducta agresiva en las mujeres bajas en T (Hood, 1996). Además, se ha descrito que los brotes de hostilidad de las chicas adolescentes hacia sus madres estaban asociados a niveles más altos de estrógenos (Inoff-Germain y cols., 1988). La terapia hormonal en niñas que presentaban retraso en alcanzar la pubertad mostró que la agresión, medida por la incidencia de lucha y otros comportamientos agresivos, aumentaba rápidamente en las chicas que recibían estrógenos. Sin embargo, en la pubertad se produce un incremento de la secreción de estrógenos y un conjunto de cambios estructurales en el cerebro que, junto a los factores sociales y ambientales, modifican el comportamiento social. En este sentido, aunque las chicas son capaces de agredir físicamente, tal y como lo hacían antes de la pubertad, «ocultan» su agresividad y actúan indirectamente, quizá por la desaprobación social de la conducta agresiva en mujeres (Ramírez, 2003).

En un estudio, se relató la existencia de una correlación negativa entre agresividad física y verbal, por un lado, y T y estradiol, por otro, en mujeres jóvenes, y positiva entre ambos tipos de agresividad y el estradiol en hombres jóvenes (Gladue, 1991). En otra investigación llevada a cabo en adolescentes, se ha mostrado que los chicos con alta percepción de competencia social (estatus social) y cognitiva mostraron significativamente mayor nivel de estrógenos que los de baja, mientras que en las chicas, las altas en competencia social tenían menores niveles de C, y las de puntuaciones altas en interiorización de problemas mostraron menor LH (Susman y cols., 1996). Los autores explicaron estos resultados desde una conceptualización interaccionista biología-conducta, según la cual esta relación entre hormonas y conducta podría ser modificada por las competencias en los chicos y por la interiorización de problemas y las competencias en las chicas. Los estresores inherentes a los problemas conductuales pueden suprimir el eje gonadal, mientras que las competencias, como indicador de éxito, pueden activarlo. Según los autores, los éxitos y los sentimientos de eficacia se plasman en la percepción de competencias. En este sentido, durante la adolescencia, es importante estar situado en la jerarquía dominante en el grupo de iguales. La experiencia de victoria en las relaciones deportivas, académicas e interpersonales otorga popularidad al



adolescente entre el grupo de iguales. Por último, Stanton y Schyultheiss (2007) describieron que el estradiol predecía la dominancia en mujeres, y no la T. En este sentido, se indicó que las mujeres podrían presentar formas indirectas de agresión diferentes de las de los hombres, y ello podría explicar las inconsistencias en resultados en mujeres (Hess y Hagan, 2006).

#### **4.1. Aromatización de la testosterona**

La aromatización de la T sería importante en la regulación de la sexualidad y la agresividad en seres humanos. Un estudio ya clásico mostró que la administración de propionato de dihidrotestosterona, un andrógeno no aromatizable, a un grupo de hombres eugonadales incrementó de forma transitoria los niveles de irritabilidad, así como los sueños de contenido sexual y la frecuencia de erecciones (Gooren, 1985). En otra investigación se mostró que la administración de una terapia de estrógenos disminuyó los niveles totales de agresividad y la frecuencia de ataques con violencia física en un grupo de ancianos con niveles moderados-severos de demencia (Kyomen y cols., 1999). Más tarde se describió que los niveles plasmáticos de estrógenos se relacionaron de forma negativa con la agresividad, mientras que los de T lo harían positivamente en esta población (Orengo y cols., 2002).

#### **4.2. Síndrome premenstrual**

El SPM ha servido como modelo para estudiar la estrecha relación existente entre los estrógenos y la agresión. El SPM se produce durante el período cercano a la menstruación, y comprende un conjunto de síntomas emocionales y fisiológicos supuestamente vinculados entre sí. Entre los síntomas psicológicos, descritos en el DSM-IV, destacan malestar emocional (labilidad emocional y depresión), cambios de humor con aumento del enfado, de la hostilidad y de la irritabilidad, ansiedad y cansancio excesivo. Entre los síntomas somáticos, destacan hinchazón (abdominal, pechos y piernas), hipersensibilidad al dolor y dolor generalizado (pechos, bajo abdomen, piernas y cabeza), alteraciones en la piel y aumento de peso. Entre los conductuales, se han descrito disminuciones del rendimiento escolar y laboral, mayor número de admisiones en instituciones psiquiátricas, mayor número de intentos de suicidio, mayor número de suicidios con éxito y mayor número de delitos (Salamat y cols., 2008).

Las hembras de algunas especies de primates, como los macacos *rhesus* o los babuinos, son más propensas a pelear alrededor del momento de la ovulación, fenómeno que se cree causado por el incremento del interés sexual y la proximidad de los machos. Otro período de lucha entre primates hembra es antes de la menstruación. En seres humanos, se produce un incremento de la irritabilidad y agresividad antes de la menstruación, aunque no en todas las mujeres. En este sentido, se ha dado mucha



importancia a las diferencias individuales, ya que en estudios clásicos se indicó que mientras que las mujeres con historia de conducta delictiva pueden mostrar agresividad premenstrual, las mujeres emocionalmente estables pueden no llegar a mostrar ni un ligero incremento de la agresividad. Según Brain (2000), no hay pruebas claras de la existencia de cambios en hostilidad en mujeres vinculados a su ciclo menstrual. Sin embargo, tal y como se ha señalado, las estadísticas muestran que en mujeres con el SPM hay un mayor porcentaje de ingresos psiquiátricos, suicidios y actos delictivos.

Van Goozen y cols. (1996) examinaron las respuestas emocionales a la provocación (situaciones que producían enfado) en mujeres en período premenstrual y mujeres a mitad de ciclo. Las del grupo premenstrual, y en especial las que presentaban síntomas del SPM, reaccionaban de forma más agresiva a la provocación, mostrando un mayor enfado. La agresión de estas mujeres era una reacción exagerada a la amenaza plasmada por cambios en presión arterial, en la respuesta de cortisol y en los sentimientos de enfado. Por ello, los investigadores concluyeron que las fluctuaciones hormonales asociadas al SPM «tenían el efecto de hacer que las mujeres fueran más susceptibles de responder de forma emocional a sucesos vitales negativos», es decir, que el efecto principal es cambiar la percepción de la amenaza y no incrementar de forma directa la conducta agresiva.

No hay acuerdo sobre la etiología del SPM, ya que la sintomatología es considerada como consecuencia directa de cambios hormonales, o de variaciones fisiológicas producidas por cambios endocrinos, o de factores cognitivos y expectativas sociales. Respecto a la primera consideración, se ha hipotetizado que el incremento de la conducta agresiva durante el SPM puede ser debido a una disminución de la progesterona, a un desequilibrio entre los estrógenos y la progesterona, e incluso a una retención de agua por un incremento de la aldosterona. Sin embargo, los estudios experimentales no han observado diferencias significativas entre mujeres con o sin el síndrome al comparar los niveles de progesterona, de estrógenos y de otras hormonas como la aldosterona o la PRL. Además, hay que tener en cuenta que el tratamiento con progesterona o estrógenos no afecta de manera consistente a la frecuencia de los síntomas.

Los investigadores han sugerido que las quejas premenstruales se producen por el descenso de la progesterona la fase luteínica, ligando estos cambios con cambios en el Sistema Nervioso Central, concretamente en el GABA (Sundstrom Poromaa y cols., 2003; Smith y cols., 2006). El SPM no parece debido a concentraciones anormales de esteroides gonadales, sino que los síntomas se deben a la sensibilidad en los cambios de dichos esteroides (Yonkers y cols., 2008). Se ha descrito una correlación positiva entre la concentración de estrógenos y la agresividad verbal en la fase folicular y con el resentimiento en la fase premenstrual. Además, la concentración de progesterona correlaciona negativamente con la suspicacia y el resentimiento en la fase lútea (Brambilla y cols., 2010). Sin embargo, no todas las investigaciones han hallado una asociación entre la violencia y las fluctuaciones hormonales en mujeres. De hecho, otro

estudio reveló que los niveles de agresividad global en mujeres adultas sanas no variaron significativamente a lo largo del ciclo menstrual, a pesar de los cambios observados en la secreción de estrógenos y progesterona (Barry y cols., 2014).

### **4.3. Prolactina y agresión**

La relación entre PRL y agresión ha sido descrita tanto en primates no humanos como en seres humanos. Tal y como se ha indicado en el capítulo que analiza la relación entre serotonina y violencia, los niveles de PRL en seres humanos han sido utilizados como un índice de la actividad serotoninérgica, ya que se produce un incremento en la respuesta de esta hormona tras la administración de agonistas serotoninérgicos como la fenfluramina. En primates no humanos, la elevación de PRL en respuesta a una administración aguda de agonistas serotoninérgicos como la d,l-fenfluramina o la metaclorofenilpiperacina ha sido utilizada como índice de la actividad serotoninérgica central. Un estudio llevado a cabo en macacos macho mostró la existencia de una relación inversa entre PRL y agresión tras la administración de fenfluramina (Botchin y cols., 1993).

En humanos, se ha hallado una correlación positiva entre la respuesta de la PRL tras la administración de agonistas serotoninérgicos y diversas medidas de hostilidad e impulsividad en pacientes con problemas de abusos de sustancias (Fishbein y cols., 1989; Handelsman y cols., 1998). Por el contrario, se han descrito bajas respuestas de PRL tras la administración de d,l-fenfluramina en personas con trastornos del estado de ánimo o de la personalidad que mostraban alta irritabilidad, agresión impulsiva, hostilidad verbal y agresión directa, o en personas con historial de intentos de suicidio (Coccaro y cols., 1989; Coccaro y Kavoussi, 1997; New y cols., 2004).

En una investigación llevada a cabo en población no clínica, se han observado diferencias neuroconductuales entre ambos géneros (Manuck y cols., 1998). En este sentido, mientras que en el caso de los hombres se ha descrito una correlación positiva entre picos de respuesta de la PRL tras la administración de la fenfluramina e historial de conducta agresiva (evaluado mediante una entrevista), no se observaron relaciones significativas en el caso de las mujeres. Sin embargo, al analizar únicamente el grupo de mujeres posmenopáusicas (en las que las influencias ováricas sobre la secreción de la PRL pueden verse mitigadas por la disminución de los estrógenos) se constató la existencia de un patrón correlacional similar al descrito en el caso de los hombres.

Los estudios llevados a cabo en población no adulta han mostrado resultados inconsistentes. En uno de ellos no se hallaron diferencias en los niveles de PRL (en respuesta a la administración de d,l-fenfluramina) al comparar entre niños y adolescentes con trastornos de conducta agresiva y controles sin problemas de este tipo (Stoff y cols., 1992). En otro estudio realizado en chicos prepúberes, la alta agresividad fue relacionada con mayores concentraciones basales de PRL (Guerra y cols., 1998). Sin embargo, no

todos los estudios han obtenido relaciones significativas entre la prolactina y la violencia. De hecho, en mujeres con problemas de fertilidad la prolactina no se relacionó con las variaciones en los sentimientos de ira ni con la expresión de la misma (Barry y cols., 2014).

## **5. CONCLUSIONES**

En resumen, tanto los estrógenos como la progesterona guardan una importante relación con la expresión de la agresión, tanto en muestras animales como en humanos. Sin embargo, como en el caso de la T, esta relación no es directa, sino compleja, interviniendo otros factores hormonales, comportamentales y situacionales. Futuros estudios tendrían que centrarse en la complejidad de la situación donde se produce la manifestación agresiva para obtener una buena imagen de la relación entre los estrógenos y progestágenos con la agresión. La relación entre estas hormonas y la agresión ha sido estudiada tanto a través de la utilización de modelos animales como mediante el empleo de las investigaciones en humanos. Las principales aportaciones en animales provienen de los trabajos sobre inversión del rol sexual, estudios sobre receptores para estrógenos e investigaciones basadas en la agresión parental. Los estudios en humanos se han basado principalmente en los datos obtenidos tras el análisis de diseños correlacionales y del SPM. Además, es importante considerar el rol desempeñado por el proceso de aromatización de la T, que disminuye los niveles endógenos de esta hormona en el Sistema Nervioso Central. Ello afecta a la regulación del comportamiento, disminuyendo la agresividad en machos. Por tanto, parece necesario incrementar el número de investigaciones focalizadas en este proceso a la hora de analizar la relación entre estrógenos, T y violencia.

La relación entre la PRL y la agresión ofrece resultados inconsistentes e incluso contradictorios. Ello puede ser debido a que los procesos psicoendocrinológicos que regulan los comportamientos son mucho más complejos que la simple asociación entre una hormona determinada y una conducta. En cualquier caso, se necesita la realización de un gran número de estudios para analizar esta relación, con muestras específicas y que controlen en la medida de lo posible todas las variables intervinientes.

Tal y como se ha indicado en el capítulo sobre T y agresión, los estudios que analizan la relación entre hormonas y agresión en humanos no están libres de limitaciones (véase capítulo 9). Futuros estudios deberían tener en cuenta estos aspectos para diseñar y llevar a cabo protocolos experimentales en los que se pudiesen controlar, o al menos covariar, estas variables.

---

## **REFERENCIAS**

- Brambilla, F., Specca, A., Pacchiarotti, I. y Biondi, M. (2010). Hormonal background of physiological aggressiveness in psychologically healthy women. *International Journal of Psychophysiology*, 75(3), 291-294.
- Barry, J. A., Moran, E., Parekh, H. S., Morewood, T., Thomas, M. y Hardiman, P. J. (2014). Prolactin and aggression in women with fertility problems. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 34(7), 605-610.
- Bodo, C. y Rissman, E. F. (2006). New roles for estrogen receptor beta in behavior and neuroendocrinology. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 27(2), 217-232.
- Botchin, M. B., Kaplan, J. R., Manuck, S. B. y Mann, J. J. (1993). Low versus high prolactin responders to fenfluramine challenge: Marker of behavioral differences in adult male cynomolgus macaques. *Neuropsychopharmacology*, 9, 93-99.
- Brain, P. F. (2000). The biology of aggression. *Principles of Medical Biology*, 14, 103-113.
- Carlson, N. R. (2006). *Fisiología de la conducta*. Madrid: Pearson.
- Coccaro, E. F. y Kavoussi, R. J. (1997). Fluoxetine and impulsive aggressive behaviour in personality-disordered subjects. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1081-1088.
- Coccaro, E. F., Siever, L. J., Klar, H. M. y Maurer, G. (1989). Serotonergic studies in affective and personality disorder patients. *Archives of General Psychiatry*, 46, 587-599.
- Consiglio, A. R. y Bridges, R. S. (2009). Circulating prolactin, MPOA prolactin receptor expression and maternal aggression in lactating rats. *Behavioral Brain Research*, 197(1), 97-102.
- Fishbein, D., Lozovsky, D. y Jaffe, J. H. (1989). Impulsivity, aggression, and neuroendocrine responses to serotonergic stimulation in substance abusers. *Biological Psychiatry*, 25, 1049-1066.
- Gladue, B. A. (1991). Aggressive behavioral characteristics, hormones and sexual orientation in men and women. *Aggressive Behavior*, 17, 313-326.
- Gómez Jarabo, G. (1999). *Violencia: antítesis de la agresión*. Valencia: Promolibro.
- Gooren, L. J. (1985). Human male sexual functions do not require aromatization of testosterone: a study using tamoxifen, testolactone, and dihydrotestosterone. *Archives of Sexual Behavior*, 14, 539-548.
- Guerra, G., Zaimovic, A., Giucastro, G., Folli, F., Maestri, D., Tessonì, A., ... Brambilla, F. (1998). Neurotransmitter-hormonal responses to psychological stress in peripubertal subjects: Relationship to aggressive behavior. *Life Sciences*, 62(7), 617-625.
- Handelsman, L., Kahn, R. S., Sturianoc, C., Rinaldi, P. J., Gabriel, S., Schmeidler, J. P., ... Cooper, T. B. (1998). Hostility is associated with a heightened prolactin response to meta-chloro-phenylpiperazine in abstinent cocaine addicts. *Psychiatry Research*, 80(1), 1-12.
- Hess, N. y Hagan, E. (2006). Sex differences in indirect aggression: Psychological evidence from young adults. *Evolution and Human Behavior*, 27, 231-245.
- Hood, K. E. (1996). Intractable tangles of sex and gender in women's aggressive development: an optimistic view. En D. M. Stoff y R. B. Cairns (eds.), *Aggression and Violence: Genetic, neurobiological, and biosocial perspectives* (309-335). Mahwah: Erlbaum.
- Inoff-Germain, G. E., Arnold, G. S., Nottelmann, E. D., Susman, E. J., Cutler, G. B. y Chrousos, G. P. (1988). Relations between hormone levels and observational measures of aggressive behavior of early adolescents in family interactions. *Developmental Psychology*, 24, 129-139.
- Kyomen, H. H., Satlin, A., Hennen, J. y Wei, J. Y. (1999). Estrogen therapy and aggressive behavior in elderly patients with moderate-to-severe dementia: results from a short-term, randomized, double-blind trial. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 7, 339-348.
- Moyer, K. E. (1987). *Violence and aggression. A physiological perspective*. Nueva York: Paragon House Publishers.
- Nelson, R. J. (2000). *An introduction to behavioral neuroendocrinology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Nelson, R. y Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 536-546.
- New, A. S., Trestman, R. F., Mitropoulou, V., Goodman, M., Koenigsberg, H. H., Silverman, J. y Siever, L. J. (2004). Low prolactin response to fenfluramine in impulsive aggression. *Journal of Psychiatric Research*, 38(3), 223-230.
- Nomura, M., Durbak, I., Chan, J., Gustafsson, J. A., Simithies, O., Korach, K. S., ... Ogawa, S. (2002). Genotype/age interactions on aggressive behavior in gonadally intact estrogen receptor beta knockout (ERKO) male mice. *Hormones and Behavior*, 41, 288-296.
- Ogawa, S., Chan, J. U., Chester, A. E., Gustafsson, J., Korach, K. S. y Pfaff, D. W. (1999). Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor beta gene-deficient (betaERKO) male and female mice. *Proceedings of National Academy of Science*, 96, 12887-12892.
- Ogawa, S., Lubahn, D. B., Korach, K. S. y Pfaff, D. W. (1997). Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proceedings of National Academy of Science*, 94, 1476-1481.
- Orengo, C., Kunik, M. E., Molinari, V., Wristers, K. y Yudofsky, S. C. (2002). Do testosterone levels relate to

- aggression in elderly men with dementia? *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 161-166.
- Palanza, P., Parmigiani, S. y Von Saal, F. S. (1994). Male urinary cues stimulate intra-sexual aggression and urine-marking in wild female mice, *mus musculus domesticus*. *Animal Behavior*, 48(1), 245-247.
- Ramírez, J. M. (2003). Hormones and aggression in childhood and adolescence. *Aggression and Violent Behavior*, 8, 621-644.
- Salamat, S., Ismail, K. M. K. y O'Brien, S. (2008). Premenstrual Syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine*, 18(2), 29-32.
- Schneider, J. S., Burgess, C., Horton, T. H. y Levine, J. E. (2009). Effects of progesterone on male-mediated infant-directed aggression. *Behavioural Brain Research*, 199, 340-344.
- Scordalakes, E. M. J. y Rissman, E. F. (2003). Aggression in male mice lacking functional estrogen receptor alpha. *Behavioral Neuroscience*, 117, 38-45.
- Smith, S. S., Ruderman, Y., Frye, C., Homanics, G. y Yuan, M. (2006). Steroid withdrawal in the mouse results in anxiogenic effects of 3alpha,5beta-THP: a possible model of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacology*, 29, 1-11.
- Stanton, S. y Schultheiss, O. (2007). Basal and dynamic relationship between implicit power motivation and estradiol in women. *Hormones and Behavior*, 45, 571-580.
- Stoff, D. M., Pastiempo, A. P., Yeung, J., Cooper, T. B., Bridger, W. H. y Rabinovich, H. (1992). Neuroendocrine responses to challenge with D,L-fenfluramine and aggression in disruptive behavior disorders of children and adolescents. *Psychiatry Research*, 43, 263-276.
- Sundstrom Poromaa, I., Smith, S. y Gulinello, M. (2003). GABA receptors: progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Archives of Women Mental Health*, 6, 23-41.
- Susman, E. J., Worrall, B. K., Murowchick, E., Frobose, C. A. y Schwab, J. E. (1996). Experience and neuroendocrine parameters of development: Aggressive behavior and competencies. En D. M. Stoff y R. B. Cairns (eds.), *Aggression and Violence. Genetic, neurobiological, and biological perspectives* (pp. 267-290). Mahwah: Laurence Erlbaum.
- Trainor, B. C., Kyomen, H. H. y Marler, C. A. (2006). Estrogenic encounters: how interactions between aromatase and the environment modulate aggression. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 27, 170-179.
- Tsuda, M. C., Nakata, M., Watai, K. y Ogawa, S. (2007). Effects of neonatal maternal separation (MS) on peripubertal onset of aggressive behavior in male mice. *Neuroscience Research*, 58S, 244.
- Ubuka, T. y Tsutsui, K. (2014). Review: neuroestrogen regulation of socio-sexual behavior of males. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 323.
- Unger, E. K., Burke, K. J. Jr., Yang, C. F., Bender, K. J., Fuller, P. M. y Shah, N. M. (2015). Medial amygdalar aromatase neurons regulate aggression in both sexes. *Cell Reports*, 10(4), 453-462.
- Van Goozen, S. H., Frijda, N. H., Wiegant, V. M., Endert, E. y Van de Poll, N. E. (1996). The premenstrual phase and reactions to aversive events: a study of hormonal influences on emotionality. *Psychoneuroendocrinology*, 21(5), 479-497.
- Yonkers, K. A., O'Brien, P. M. y Eriksson, E. (2008). Premenstrual syndrome. *Lancet*, 371, 1200-1210.

# 12

## Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y agresión

LUIS MOYA ALBIOL  
JESÚS MARTÍN RAMÍREZ

### 1. INTRODUCCIÓN

El mecanismo mediante el cual el estrés físico y/o emocional afecta a la reproducción implica la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), el cual suprime al eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). Este mecanismo se ha centrado en la liberación hipotalámica del factor liberador de corticotropinas (CRF) durante el estrés, que inhibe la secreción de gonadotrofinas (Sapolsky, 1991). Este efecto puede ocurrir por una afectación directa del cerebro o mediante los opioides endógenos (beta-endorfinas). La liberación de glucocorticoides desde la corteza adrenal durante el estrés afecta al eje HHG a través de la supresión del factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas (GnRH) y la liberación de gonadotrofinas desde la hipófisis. Los glucocorticoides también pueden ejercer un efecto inhibitorio directo a nivel gonadal. En los modelos animales, el paradigma para examinar esta interacción ha incluido la exposición a estresores físicos o la administración periférica de CRF. El incremento en CRF, ACTH y cortisol (C) induce una disminución de la T, suprime la formación de hormonas esteroideas testiculares durante la pubertad y suprime la secreción de esteroides gonadales, gonadotrofinas, hormona del crecimiento y prolactina (Susman y cols., 1996).

En animales, el incremento de la ACTH disminuye la agresión entre machos, y la administración de corticoides la reestablece. Esta supresión es independiente de los efectos de la ACTH sobre la secreción de T, aunque siempre es necesaria para que se dé la agresión entre machos, con independencia de los niveles de ACTH y corticoides. La situación de desafío que va ligada a la agresión induce la síntesis de glucocorticoides, la cual actúa mediante *feedback* en el cerebro y tiene un efecto bifásico sobre la conducta agresiva: a nivel agudo facilita esta conducta mientras que crónicamente la inhibe. Por el contrario, los efectos agudos y crónicos de los glucocorticoides no son específicos de la agresión. En este sentido, los desafíos agudos incrementan dramáticamente la concentración de glucocorticoides en plasma, los cuales provocan agresividad. Esta respuesta es adaptativa porque la ofensa es una de las principales vías mediante las que un animal puede conseguir el acceso a los escasos recursos en los hábitats con alta densidad de población. El estrés social se convierte en crónico cuando la estrategia de

lucha es inefectiva, como ocurre cuando el individuo es derrotado sin tener la posibilidad de abandonar el área en la que se encuentra. La derrota crónica y el tratamiento crónico con glucocorticoides inhiben la agresividad y promueve posturas de sumisión e inmovilidad cuando el individuo se encuentra con un oponente dominante. La estrategia pasiva que toman los animales derrotados en varias ocasiones también es adaptativa, ya que la probabilidad de éxito tras múltiples derrotas es muy reducida. Esa baja agresividad del animal derrotado le previene del malgasto de energía útil o de recibir daños mayores.

La actividad del eje HHA en humanos ha sido fundamentalmente estudiada mediante la medición de su «producto» final, el cortisol, que es la principal hormona del estrés. En respuesta tanto a estresores de tipo físico como de tipo psicológico, se produce una mayor liberación de CRF por parte del núcleo paraventricular del hipotálamo. Ello inicia una cascada neurobiológica de producción de sustancias, ya que el CRF estimula la liberación de ACTH, que, a su vez, incrementa la secreción de C. La liberación plasmática de C es controlada mediante una retroalimentación negativa a nivel de la hipófisis, el hipotálamo y el hipocampo (Sapolsky y cols., 2000; De Kloet, 2004). El C ejerce su acción a través de los receptores cerebrales para mineralcorticoides y glucocorticoides (De Kloet y cols., 2005), es segregado de manera pulsátil por parte del córtex adrenal y es controlado por la liberación de la ACTH en la hipófisis. La secreción comienza en el desarrollo fetal y en la infancia en la misma proporción que en el período adulto (de forma proporcional al tamaño corporal), tiene un efecto antiinflamatorio y ejerce una acción inhibitoria sobre el crecimiento. No se conoce de forma exacta si los glucocorticoides controlan la agresión de forma similar a como lo hacen en el caso de los animales. En general se han descrito bajas concentraciones de C en distintas poblaciones de sujetos agresivos, incluyendo adolescentes con conductas agresivas, criminales antisociales, maltratadores alcohólicos y voluntarios con alta agresión. En un estudio llevado a cabo en judokas, se mostró que la lucha física induce un incremento dramático en los glucocorticoides en sangre, y que ese incremento correlaciona significativamente con la agresividad de los combatientes (Suay y cols., 1999). Además, los estados depresivos resultantes del estrés crónico previenen a los pacientes de respuestas desafiantes activas. Por tanto, parece que los efectos bifásicos de los glucocorticoides sobre la agresión animal se preservan también en la agresión humana (Haller y Kruk, 2001).

Con el fin de ofrecer de forma resumida los principales hallazgos obtenidos en las investigaciones sobre esta temática, diferenciaremos los resultados obtenidos en los trabajos con animales de laboratorio de aquellos provenientes de los estudios con primates no humanos y humanos. Para finalizar este capítulo, se resumen los estudios más relevantes que han analizado la relación entre el C y la testosterona (T) en relación con la agresión.

## **2. ESTUDIOS EN ANIMALES**

En ratas, se ha encontrado una relación entre bajas concentraciones basales de glucocorticoides y conducta agresiva. En una investigación, se indujeron bajos niveles y baja variabilidad de glucocorticoides mediante adrenalectomía e implantación posterior de pellets de glucocorticoides de baja liberación (Haller y Kruk, 2001). La adrenalectomía produjo una alta agresividad ya en el primer encuentro, un decremento de la amenaza y un cambio en el objeto del ataque, ya que, mientras los controles (ratas con falsas operaciones) dirigieron sus mordiscos hacia las zonas menos vulnerables de las partes dorsales del cuerpo del oponente, las adrenalectomizadas atacaron frecuentemente a la cabeza del oponente. Los encuentros agresivos en los sujetos control indujeron una activación de la expresión c-fos en todas las áreas cerebrales relevantes para el control de la agresión (córtex, amígdala, septum, hipotálamo, sustancia gris periacueductal y locus coeruleus), pero, sobre todo, en la amígdala medial, en el área hipotalámica del ataque y en la sustancia gris periacueductal. Sin embargo, los ataques dirigidos a zonas vulnerables en los experimentales (sobre todo a la cabeza) no estuvieron asociados con cambios en las estructuras cerebrales relacionadas con la agresión, aunque la activación de los centros cerebrales relacionados tanto con la respuesta de estrés (parte parvocelular del núcleo hipotalámico paraventricular) como con las reacciones de miedo (amígdala central) mostraron un marcado incremento. El tratamiento con glucocorticoides eliminó ese patrón conductual y las consecuencias neurales de la hipofunción de glucocorticoides, por lo que una responsividad reducida del sistema adrenocortical puede ser causalmente relacionada con formas desviadas de agresión en ratas que se relacionan con una sensibilidad incrementada a los estresores y a los estímulos que provocan miedo.

Las fluctuaciones ultradianas en la concentración sanguínea de glucocorticoides pueden inducir cambios periódicos en la función cerebral y en las oscilaciones de la responsividad al estrés. Los ritmos ultradianos de glucocorticoides pueden llevar a que los animales de laboratorio se comporten agresivamente. De hecho, las ratas macho son significativamente más agresivas en la fase incremental de la fluctuación de glucocorticoides que en la fase de disminución de éstos al enfrentarse a un intruso. Por otra parte, las fluctuaciones de corticosterona inducidas experimentalmente produjeron el mismo efecto. Estos datos sugieren que la respuesta conductual a un desafío agresivo puede variar en el mismo animal a lo largo del día debido a la naturaleza pulsátil de la secreción de glucocorticoides.

Además, la producción de corticosterona alcanza su concentración máxima al inicio de la fase oscura del ciclo luz-oscuridad, momento en que las ratas macho son más agresivas. En otra investigación se mostró que el incremento de la corticosterona al comienzo de la fase oscura está causalmente relacionado con el incremento de la agresividad (se midió la corticosterona plasmática y se cuantificó la conducta agresiva de ratas macho territoriales en varios momentos de la transición entre el día y la noche). Durante el período de luz completa (cuando la concentración plasmática de corticosterona es menor) se observaron niveles bajos de agresión, mientras que en la



transición al período de oscuridad se produjo un incremento en la corticosterona plasmática que coincidió con la mayor respuesta agresiva. La conducta agresiva permaneció alta al comienzo del período oscuro, cuando la corticosterona era todavía elevada. Además, bloqueando la alta afinidad de los receptores para los mineralcorticoides con «espironolactona» al comienzo del período de oscuridad se produjo una disminución considerable y específica de la agresión territorial (Haller y cols., 2000).

Otra variable importante a considerar al analizar la relación entre glucocorticoides y conducta agresiva en animales son las diferencias existentes entre animales dominantes y subordinados. En roedores de laboratorio, se ha observado un incremento de la actividad suprarrenal en los subordinados. El estrés repetitivo no sólo hace que los niveles de corticosterona aumenten, sino que regula a la baja los receptores neurales para glucocorticoides, con la finalidad de compensar el exceso hormonal. Por ello, el cerebro subestima los niveles de glucocorticoides en circulación y no se establece la retroalimentación hacia la hipófisis. Como consecuencia, se produce un ciclo de autoderrota, en el cual el estrés eleva la cantidad de corticosterona, lo que, a su vez, reduce la sensibilidad neuronal, y al no reaccionar las neuronas, pierden el control sobre el eje HHA, y hace que la glándula suprarrenal, al carecer de supervisión, continúe segregando corticosterona en exceso (Niehoff, 2000).

La relación entre glucocorticoides y agresión en vertebrados (mamíferos y no mamíferos) es bastante compleja, ya que la expresión conductual de ésta depende de diversas variables, como el tiempo, la magnitud, el contexto y la coordinación de las respuestas fisiológicas y conductuales. La corticosterona y/o el C pueden tanto potenciar como inhibir la agresión. Los individuos subordinados y sumisos presentan niveles elevados (de forma crónica) de glucocorticoides, los cuales inhiben la conducta agresiva. Ello supone una estrategia evolutivamente adaptativa para estos individuos, ya que otro patrón conductual podría suponer una importante amenaza para su vida. Por otra parte, el estrés agudo puede ser generalmente bien afrontado con una respuesta agresiva activa, mientras que esa misma respuesta no sería adaptativa en situaciones crónicas, incontrolables e impredecibles. La evidencia científica sobre esta temática indica que la acción de los glucocorticoides a corto plazo en el cerebro, que quizá tiene lugar en regiones específicas como el hipotálamo anterior, o bien promueve una respuesta agresiva activa o es necesaria para que se produzca el incremento de la agresión y/o la actividad. La respuesta agresiva aguda y proactiva es más propia de los individuos dominantes. Los subordinados o reactivos muestran patrones neuroendocrinos que producen respuestas crónicas de inhibición de la agresión y promoción de la conducta sumisa (Summers y cols., 2005).

La corticosterona y el C influyen sobre la actividad serotoninérgica, incrementando su liberación tanto a nivel agudo como a nivel crónico (en este último caso fundamentalmente a través del incremento de la actividad de la triptófano hidroxilasa,

enzima que interviene en la síntesis de la 5-HT). Sin embargo, los efectos de los glucocorticoides sobre la conducta agresiva y sobre la 5-HT son mucho más complejos y dependen tanto del tiempo como del contexto. Aunque sería matizable, a grandes rasgos se podría argumentar que unos niveles crónicamente elevados de glucocorticoides inhiben la agresión, pero la administración aguda de estas sustancias, al menos en roedores, especialmente llevada a cabo a nivel del hipotálamo anterior, estimulan la conducta agresiva. Además, la deficiencia crónica de glucocorticoides activa la conducta de ataque agresivamente «anormal» e incluso patológica en ratas (Haller y Kruk, 2006). Respecto a la relación en el sentido inverso, actualmente se considera que el sistema serotoninérgico estimula la actividad del eje HHA, y se ha descrito una correlación positiva entre la ratio cerebral 5-HIAA/5-HT y los niveles plasmáticos de C y ACTH en truchas y peces del Ártico. No obstante, también se ha observado una respuesta inhibitoria de la 5-HT sobre la respuesta de los glucocorticoides en salmones y peces del Ártico (Summers y Winberg, 2006). Sería necesario llevar a cabo estudios en otras especies para analizar esta relación y ver qué variables podrían modular la misma.

### **3. ESTUDIOS EN PRIMATES NO HUMANOS**

La interacción entre los ejes HHA e HHG ha sido analizada en babuinos al estudiar las jerarquías de dominancia o estatus social. Tal y como se ha comentado, los babuinos dominantes mostraron un incremento en T, mientras que los subordinados disminuciones en condiciones de cambio de estatus social (Sapolsky, 1982). Además, los machos con alto estatus social mostraron menores niveles basales de C, pero una respuesta mayor y más rápida de esta hormona ante situaciones estresantes (Susman y cols., 1996). Los mecanismos propuestos por Sapolsky (1991) para explicar los cambios en la T y el C relacionados con la dominancia son triples; por un lado, la inhibición de la liberación de LH es causada por la liberación de opioides inducida por estrés; por otro, los glucocorticoides disminuyen la bioactividad de la LH, y, por último, los glucocorticoides inhiben profundamente la responsividad testicular a la LH. A través de estos mecanismos, el estrés desempeña un papel fundamental en la supresión de la secreción de T.

Sapolsky (1990) mostró que los babuinos *anubis* subordinados (que están a merced de los superiores, que acostumbran a darles palizas) están sometidos a un estrés crónico e inevitable («estrés de subordinación») que se hace patente con un incremento de los niveles de C, que sería reflejo de un mecanismo de respuesta al estrés que está fuera de control. Estas respuestas desbocadas pueden producirse en el laboratorio mediante la administración de dexametasona, un glucocorticoide sintético. Si los mecanismos de retroalimentación permanecen intactos, la dexametasona hace que el hipotálamo suspenda temporalmente la liberación de glucocorticoides, pero la no supresión es un indicador de que la respuesta de control está alterada. Los babuinos subordinados con

mayor nivel basal de C mostraron una respuesta más débil a la administración de dexametasona.

Las diferencias individuales y las experiencias pasadas modulan los niveles y la respuesta del C en machos dominantes. Los machos dominantes seguros de su superioridad, que reaccionan con agresión sólo ante casos de insubordinación, y aquellos que se comportan como amigos leales y no como líderes fuertes, presentan niveles de glucocorticoides en reposo más bajos (el estrés social puede reducirse tanto por vía de la afiliación como por vía de la agresión) que los machos dominantes inquietos, susceptibles y recelosos que no están seguros de sí mismos (que presentan niveles de C significativamente más altos). Por tanto, el factor crítico que rige el nivel de glucocorticoides en babuinos no es el estatus social, sino la seguridad.

En un estudio de Johnson y cols. (1996), se ubicaron seis titís comunes (tres machos y tres hembras) desconocidos en un área común. Los comportamientos agresivos (incluyendo ataques directos) fueron unas 10 veces superiores a los que presentaban en su entorno anterior (tanto en machos como en hembras), los niveles de C incrementaron significativamente y la respuesta a la dexametasona disminuyó. Al cabo de unas seis semanas, a medida que la comunidad se estabilizó, las agresiones y los niveles de C disminuyeron hasta alcanzar los niveles basales (previos a la convivencia). Entre los primates, los bonobos son conocidos por su baja ratio de conducta agresiva y por su empleo de un amplio repertorio de conductas para la reconciliación y resolución de conflictos. Una de las más utilizadas es la denominada «monta ventroventral», que facilita el contacto genital. En un estudio reciente, se ha observado que, en contra de lo esperado, una alta ratio de contacto genital no correlacionaba con un descenso pronunciado de los niveles de C. Esta conducta disminuye el conflicto social y, por tanto, los niveles de estrés, aunque no se ha observado su correlato con la principal hormona implicada (Hohmann y cols., 2009).

En otro trabajo, se ha analizado la agresión relacionada con la conducta maternal en monos marmoset (Saltzman y Abbott, 2009). Estudios previos, habían mostrado que los niveles de cortisol correlacionan negativamente con diversos aspectos de la conducta maternal en gorilas, macacos japoneses y baboons. En el caso de los monos marmoset, el tratamiento con C incrementó las conductas de cargar, observar e inspeccionar a las crías, pero no alteró la agresión hacia las mismas, por lo que los incrementos de esta hormona estarían más vinculados con otros aspectos de la conducta maternal en hembras.

#### **4. ESTUDIOS EN HUMANOS**

A la hora de abordar esta temática en humanos hay que diferenciar las investigaciones centradas en el análisis de los niveles de C y su relación con la agresión y la violencia de aquellas que han estudiado la respuesta de esta hormona ante situaciones estresantes. A

continuación, se describirán las principales conclusiones obtenidas tras seguir cada una de estas estrategias.

#### **4.1. Niveles de cortisol**

En niños y adolescentes en condiciones normales, se ha relacionado una baja concentración de C con el desarrollo temprano y la persistencia de la agresión en chicos sin alteraciones físicas y/o psicológicas. Estos chicos triplicaron el número de síntomas agresivos y fueron considerados como más agresivos por sus iguales con una frecuencia tres veces mayor a la de aquellos con concentraciones altas de C salivar (McBurnett y cols., 2000). Del mismo modo, se ha descrito una correlación negativa entre los niveles de C en saliva y los síntomas de conducta antisocial en chicos prepúberes (Vanyukov y cols., 1993). En un trabajo previo, Virkkunen (1985) observó una menor liberación de C, aproximadamente la mitad, en hombres adultos violentos que habían mostrado trastornos de conducta durante la infancia al ser comparados con sujetos control. Ello sugiere que un bajo nivel de C durante la infancia puede ser considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de la agresión de forma crónica. Sin embargo, estos resultados no se han observado de forma unánime, ya que en otro trabajo no se hallaron diferencias significativas en los niveles de C en plasma al comparar niños agresivos y no agresivos de entre 7 y 11 años con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Schulz y cols., 1997). Por el contrario, bajo situaciones de estrés, las concentraciones de C salivar correlacionan positivamente con los problemas de conducta en niños y adolescentes, aunque sólo en aquellos chicos que mostraron importantes problemas de conducta de forma estable en el tiempo (Lahey y cols., 2002). Otros trabajos llevados a cabo en jóvenes antisociales no han encontrado ninguna asociación entre los niveles de C y la conducta agresiva (Kruesi y cols., 1989; Targum y cols., 1990; Banks y Dabbs, 1996; Golubchik y cols., 2009).

En el caso de los adultos, los primeros estudios sobre rasgos de personalidad y alteraciones cardíacas llevados a cabo en los años sesenta indicaban que había una relación positiva entre las personas con personalidad tipo A y la propensión a las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los trabajos posteriores mostraron que no todas las personas con personalidad tipo A tenían la misma probabilidad de enfermar. Un análisis posterior, más profundo, puso de manifiesto que la ambición y la adicción al trabajo no eran los responsables, pero encontraron una correlación entre la hostilidad (personas impulsivas, irritables y agresivas) y la enfermedad cardiovascular, por lo que algunos investigadores acuñaron el nombre de personalidad H para referirse a estos sujetos. La personalidad de estos individuos daña el sistema cardiovascular al descompensar la respuesta de estrés, ya que las respuestas hostiles producen incrementos de noradrenalina, adrenalina y C. Como consecuencia, incrementa la presión arterial, lo que tensa y desgasta la superficie interior de los vasos sanguíneos. El daño repetido de

los vasos impide la circulación sanguínea, por lo que con cada alerta la amenaza para el sistema cardiovascular aumenta.

En trabajos llevados a cabo con diversas muestras de sujetos, incluyendo hombres adultos antisociales, violentos reincidentes y adultos y adolescentes con trastorno de personalidad antisocial, se observaba con bastante frecuencia niveles bajos de C (Montoya y cols., 2012). También los escolares con actitud antisocial muestran niveles más bajos de cortisol que los prosociales (Ramírez, 2000). En general, en sujetos con alteraciones psicológicas, la agresión correlaciona con bajos niveles y baja variabilidad de glucocorticoides plasmáticos (Haller y Kruk, 2001). En madres adolescentes, las bajas concentraciones de CRF durante el embarazo se asocian con una mayor incidencia de comportamiento antisocial durante las primeras semanas después del parto (Susman y cols., 1997). Para los individuos antisociales el conflicto no representa una amenaza, por lo que no muestran la respuesta operativa de estrés ante estas situaciones.

Se ha hipotetizado que las explosiones agresivas episódicas (conducta explosiva intermitente) características de algunos trastornos pueden coincidir con los picos ultradianos de la secreción de C, ya que alteraciones de los ritmos ultradianos de glucocorticoides han sido correlacionados con algunos trastornos psicológicos, como son el trastorno de pánico y la depresión. En este sentido, se ha descrito una disminución significativamente menor de los niveles salivares de C durante el ciclo diurno en adolescentes varones con trastorno disruptivo de conducta que seguían un programa de tratamiento de la delincuencia al ser comparados con un grupo control, pero no ha habido diferencias significativas entre este último grupo y otro formado por sujetos que seguían el programa de tratamiento pero sin diagnóstico de trastorno de conducta (Popma y cols., 2007).

Estas conclusiones están basadas en estudios realizados con varones. En este sentido, hay un vacío en la literatura respecto a la relación entre C y violencia en mujeres violentas. El único estudio existente hasta el momento estableció que las mujeres ingresadas en prisión por filicidio mostraron mayores niveles de C y ACTH en sangre en comparación con un grupo de mujeres no violentas. Debido a la relación inversa entre ambas hormonas, cabe suponer que estas mujeres presentaban una menor sensibilidad de las glándulas adrenales al ACTH, que podría ser explicado por el estrés crónico que tenían antes del homicidio y tras el ingreso en prisión. Tras cuatro años del homicidio y un tratamiento con antidepresivos (para tratar la depresión posparto que podría explicar el filicidio), siguieron presentando mayores niveles de ACTH en comparación con las mujeres que no cometieron filicidio (Spironelli y cols., 2013). Por tanto, podríamos considerar esta alteración del eje HHA adrenal un marcador característico de esta población.

## **4.2. Respuesta del cortisol a situaciones estresantes**

Por otra parte, se ha sugerido que los individuos antisociales se caracterizan por una respuesta alterada ante situaciones estresantes. Sin embargo, escasas investigaciones han analizado este aspecto a través del estudio de la reactividad del eje HHA ante situaciones de estrés. La mayor parte de ellas han sido llevadas a cabo en niños y adolescentes, pero no en adultos, y dos de estos estudios usaron muestras no clínicas para analizar este aspecto. El primero de ellos puso de manifiesto que los hijos de padres con trastorno por abuso de sustancias psicoactivas que puntuaban alto en diversas medidas de agresión tenían niveles menores de C en anticipación a una tarea estresante (Moss y cols., 1995). En el otro trabajo no se observó asociación alguna entre los niveles de C después de un test en el que se revivía un suceso traumático previamente experimentado y las puntuaciones en conducta antisocial en una muestra de adolescentes varones que fueron seleccionados por sus puntuaciones en esta conducta de una muestra de sujetos mucho mayor (McBurnett y cols., 2005). Ambos estudios fueron realizados por la mañana (a las 9:00 y 8:00 horas, respectivamente), y los niveles de C fueron menores antes de la tarea que después. Ello puede ser debido a la respuesta anticipatoria ante la tarea, pero también a que se ha evaluado el C en el momento en el que se produce un descenso de la respuesta matutina de C. En general, se ha sugerido que las mediciones de C en laboratorio se lleven a cabo por la tarde, puesto que los niveles basales de esta hormona son más estables y más susceptibles a la estimulación en este momento del día. En este sentido, otros estudios han analizado la responsividad del eje HHA a un estresor de laboratorio en relación con la conducta antisocial durante la tarde. Se ha descrito una respuesta atenuada del C en niños con trastorno disruptivo de conducta en comparación con controles al realizar una tarea en la que se provocaba y frustraba al sujeto mediante el empleo de un oponente virtual (Van Goozen y cols., 2000). Empleando el mismo protocolo, otro trabajo indicó que la respuesta atenuada era característica de niños con ese problema de conducta, pero no de aquellos diagnosticados de déficit de atención con hiperactividad (Snoek y cols., 2004). Por ello, los resultados de estos trabajos sugieren que la reactividad atenuada del eje HHA está asociada a la conducta antisocial en niños con trastorno disruptivo de conducta. En otro estudio más reciente se ha descrito una respuesta atenuada del C durante la realización de una tarea estresante informatizada en la que se frustraba y provocaba al sujeto en adolescentes que seguían un programa de tratamiento de la delincuencia en comparación con sujetos control. Sin embargo, no se observaron diferencias en esa respuesta en función de que los sujetos que asistían al programa estuviesen diagnosticados o no de trastorno disruptivo de conducta (Popma y cols., 2006).

Al analizar los niveles y la respuesta del C al estrés de hablar en público en sujetos jóvenes de ambos géneros con historial de acoso escolar, no se han observado diferencias significativas al ser comparados con sujetos sin historial de acoso. No obstante, los niveles de C fueron menores en los varones con historial de acoso que no padecían sentimientos de ira en relación con su experiencia al ser comparados con aquellos que sí

los padecían o con el grupo sin historial. Ello pone de manifiesto que hay una alteración del eje HHA en situaciones de estrés crónico que depende de la ira u hostilidad experimentada hacia el evento traumático que la ha ocasionado (Hamilton y cols., 2008). Otro estudio posterior con hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja en la que debían hablar en público y contar qué les había sucedido para estar en tratamiento de reeducación concluyó que tenían un eje HHA hipoactivo en comparación con hombres sin antecedentes de violencia (Romero-Martínez y cols., 2013b).

Otra variable importante que puede modular la relación entre el funcionamiento del eje HHA y la agresión es el estilo de afrontamiento adoptado por los sujetos a la hora de enfrentarse a determinadas situaciones. De este modo, diversos trabajos han comparado el estilo proactivo-ofensivo-hostil con el estilo reactivo-defensivo-instrumental. El primero de ellos está caracterizado por respuestas agresivas dirigidas a un propósito, planificadas y no provocadas. Se trataría de respuestas instrumentales, estimuladas y exacerbadas por el refuerzo de conseguir una determinada meta, como dominar a otros o tener determinadas posesiones. El segundo se caracterizaría por una hipersensibilidad a la percepción de amenazas, mostrándose por ello respuestas agresivas que no van necesariamente dirigidas a una meta, en lugar de aquellas que servirían para defenderse de la amenaza percibida. Aunque ambos constructos no son ortogonales, una extensa literatura científica ha examinado las diferencias cognitivas, sociales y biológicas entre ambos estilos de afrontamiento (Vitaro y cols., 2006).

Sólo tres estudios han examinado la relación entre el C y los dos estilos mencionados. Kempes y cols. (2008) no observaron relación alguna entre ambas variables, excepto en el caso de niños sin trastorno disruptivo de conducta, donde los no responsivos en C ante unos videojuegos mostraron mayor agresión reactiva. Tras comparar responsivos y no responsivos en C ante esa tarea en chicos con el trastorno, no se observaron diferencias en los estilos de afrontamiento. No obstante, el estudio cuenta con algunas limitaciones, ya que no se compararon la producción total de C, el grado de la respuesta de esta hormona o los picos en sus niveles. Además, las muestras de C fueron recogidas durante una serie de videojuegos potencialmente estresantes que carecían de una fase regulatoria clara, lo que dificultaba claramente la interpretación de los valores de esta hormona. Previamente, se había analizado la agresión proactiva y reactiva como predictores del funcionamiento del eje HHA, indicado por los niveles de C a la llegada al laboratorio (Van Bokhoven y cols., 2005), observándose que la agresión reactiva predecía significativamente altos niveles de C, mientras que no había relación alguna entre esta hormona y la agresión proactiva. Aunque este estudio apuntaría a una relación específica del eje HHA y el estilo reactivo, los datos tienen que ser tomados con cautela, ya que se basan en una única muestra hormonal recogida antes de la realización de una batería de pruebas neuropsicológicas que podría estar indicando el funcionamiento basal del C o una respuesta de estrés relacionada con la anticipación y realización de la tarea. Un tercer



trabajo ha analizado la relación entre la reactividad del eje HHA y la agresión proactiva y reactiva en chicos de ambos géneros de entre 6 y 7 años de edad que fueron asignados a las condiciones experimentales de inducción de miedo, frustración o situación control (Lopez-Durán y cols., 2009). La agresión reactiva predijo el pico y el nivel total del C tras la tarea estresante, mientras que la proactiva no predijo ningún índice de C. Al examinar los estilos puros proactivo y reactivo, el estilo combinado y los niños no agresivos, se observó que la agresión reactiva tiene mayor reactividad en C que la proactiva y la falta de agresión. Estos datos indican que mientras una respuesta hiperactivada del eje HHA está asociada con la agresión reactiva, no hay relación alguna entre el eje y la agresión proactiva en situaciones de estrés.

## **5. INTERACCIÓN T-C EN RELACIÓN CON LA AGRESIÓN**

A la hora de analizar la relación entre T y agresión, un problema es el hecho de que hay factores adicionales que pueden modular esa relación. Además la relación entre la T y agresión humana es débil (Archer y cols., 2005). Por ello, parte de las inconsistencias comentadas que se dan en la literatura científica pueden ser explicadas por otros factores, como, por ejemplo, las diferencias en los niveles de otras hormonas (Dabbs y cols., 1991) o los factores sociales y/o del desarrollo (Booth y cols., 2003; Rowe y cols., 2004). En este sentido, se ha atribuido un papel modulador a la principal hormona del estrés, el C (Carré y Mehta, 2011).

Un amplio número de estudios han mostrado evidencia empírica sobre la existencia de una relación recíproca entre la T y el C (Viau, 2002). Hasta la actualidad, escasos estudios han explorado los patrones de interacción entre la T y el C en relación con la agresión. El primero de ellos fue llevado a cabo por Dabbs y cols. (1991), quienes observaron una interacción significativa entre ambas hormonas en adolescentes varones de entre 17 y 18 años encarcelados por cometer agresiones. En su estudio, hubo una relación más fuerte entre la T y la violencia (evaluada mediante una escala de violencia sobre los crímenes cometidos) en el grupo de sujetos con bajos niveles de C que en el de altos. A la hora de explicar los resultados, los autores sugirieron que altos niveles de C podrían ejercer una inhibición conductual que, a su vez, llevaría a un bajo nivel de agresión manifiesta.

El siguiente estudio fue llevado a cabo por Scerbo y Kolko (1994), quienes describieron una relación positiva entre la T y la agresión evaluada por terceros (profesores y otros miembros de la plantilla de los colegios) en niños de entre 7 y 14 años de edad con trastorno disruptivo de conducta. No obstante, no se observó interacción alguna entre la T y el C en relación con la agresión. La falta de relación podría ser atribuida a algunos problemas metodológicos, como emplear una muestra reducida ( $n = 40$ ) de sujetos de ambos géneros de muy diversas edades.

Otro estudio más reciente, pretendía investigar el efecto moderador del C sobre la



relación entre T y diversos subtipos de agresión en delinquentes adolescentes varones (Popma y cols., 2007). Los resultados del trabajo indican que existe una relación positiva y significativa entre la T y la agresión manifiesta (sentimientos de enfado y comisión de agresión) en sujetos con bajos niveles de C, pero no en sujetos con altos niveles. Sin embargo, no se hallaron asociaciones significativas en el caso de la agresión encubierta (sentimientos de enfado que no son expresados abiertamente). La agresión manifiesta es hostil, abierta, desafiante, impulsiva y pobremente controlada, mientras que la encubierta no es expresada, se esconde y tiene un mayor control voluntario. Los autores del trabajo plantean dos hipótesis explicativas de sus hallazgos: la primera, postula que los altos niveles de C podrían tener un efecto protector sobre la agresión manifiesta. La segunda hipótesis explicativa propone que el C ejerce una influencia directa sobre los efectos de la T (por ejemplo, a nivel de receptores celulares) e influye, por tanto, en la asociación entre T y agresión manifiesta. De cualquier modo, este estudio va más allá del de Dabbs y cols. (1991), y pone de manifiesto la importancia del tipo de agresión en el papel moderador del C sobre la relación entre T y agresión, ya que ejercería una influencia destacada en la inhibición de la agresión manifiesta e impulsiva. Además, las alteraciones de los ejes adrenales pueden tener repercusiones neurotrópicas en el desarrollo, ya que el estrés y la agresión en adolescentes pueden suprimir la acción de los ejes gonadales, llevando a alteraciones en el tiempo de duración de la pubertad. No obstante, el éxito social durante la adolescencia puede producir el efecto contrario, llevando a altos niveles de hormonas gonadales (Susman y cols., 1996).

Un reciente estudio ha mostrado que al comparar cuatro grupos de presos clasificados en función de sus rasgos de personalidad (*borderline* y antisocial), el historial delictivo y violento previo, la impulsividad y el consumo de sustancias tóxicas, aquellos grupos con mayor severidad de los síntomas presentaron menores niveles de C que los que exhibían menor sintomatología. Además, únicamente el grupo con mayor número de presos con rasgos *borderline* e intentos de suicidio presentó mayores niveles de T y una mayor ratio T/C (Horn y cols., 2014). La consideración de las variables de personalidad es por tanto importante al analizar la relación de la ratio T/C con la violencia en humanos. La mayor parte de las investigaciones que han empleado este indicador han evaluado medidas basales de ambas hormonas. Un estudio reciente analizó dicho indicador en respuesta a un estresor psicosocial de laboratorio en una muestra de hombres condenados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja. Éstos mostraron mayor ratio T/C en la respuesta anticipatoria al estrés y a los 15 y 30 minutos de finalizar el estresor que los controles no violentos. Sin embargo, no hallaron diferencias en dicha ratio a nivel basal. De este modo, los autores concluyeron que la ratio T/C podría ser un marcador hormonal característico de esta población violenta, pero no evaluado a nivel basal sino en respuesta al estrés (Romero-Martínez y cols., 2013a). A pesar de que la ratio T/C basal no sería diferente entre esta población y los hombres no violentos, estaría asociada con la mayor propensión a la expresión de la ira, siendo esta relación mediada por el abuso de

alcohol (Romero-Martínez y cols., 2015).

Finalmente, una investigación en población no clínica (adolescentes de ambos géneros) ha reforzado la hipótesis de que la ratio T/C basal podría ser un indicador válido per se. Esta conclusión se basó en que dicha ratio predijo la propensión a la violencia, mientras que las muestras basales de ambas hormonas no lo hicieron (Platje y cols., 2015). Por tanto, la ratio T/C podría ser un indicador válido de la propensión a la violencia tanto en población violenta como en no violenta.

En resumen, podríamos decir que los altos niveles de T y los bajos niveles de C han sido asociados con la agresión social en diversas especies, pero es en los individuos que combinan ambos en los que hay una mayor violencia. En este sentido, recientemente, se ha propuesto la ratio T:C como un posible marcador de las tendencias agresivas criminales (Terburg y cols., 2009).

## **6. CONCLUSIONES**

En animales de laboratorio, se ha establecido una relación entre la agresión, por un lado, y las bajas concentraciones y la baja variabilidad de la corticosterona, por otro (Haller y cols., 2000; Haller y cols., 2004). Además, se ha puesto de manifiesto que el efecto de los glucocorticoides sobre la agresión puede estar mediado por la acción del sistema serotoninérgico, ya que existe una relación bidireccional e interactiva entre este sistema y la actividad del eje HHA.

En primates no humanos, los niveles de C son mayores en subordinados crónicos que en dominantes. Al analizar estos últimos, el factor crítico que rige el nivel de glucocorticoides no es el estatus social, sino la seguridad, ya que aquellos babuinos que se sienten seguros de sí mismos presentan niveles en reposo más bajos que los inseguros. Por otra parte, los niveles de C no parecen estar relacionados con el contacto genital en bonobos o la agresión relacionada con la conducta maternal en monos marmoset.

En humanos, los bajos niveles de C basal han sido consistentemente relacionados con las conductas agresivas y antisociales, en adultos (Woodman y cols., 1978; Virkkunen, 1985; King y cols., 1990; Montoya y cols., 2012) y en niños y adolescentes (Van Bokhoven y cols., 2005; Popma y cols., 2007; Platje y cols., 2015). Sin embargo, en el último caso también se ha descrito la falta de relaciones significativas (Scerbo y Kolko, 1994; Schulz y cols., 1997; Klimes-Dougan y cols., 2001; Azar y cols., 2004), e incluso una asociación inversa (McBurnett y cols., 2000; Pajer y cols., 2001; Shoal y cols., 2003; Shirtcliff y cols., 2005). A modo de conclusión, se podría argumentar que hay una relación inversa entre los niveles y la respuesta ante el estrés del C y los trastornos de conducta agresiva (Van Goozen y cols., 2007). No obstante, esta asociación es más compleja y matizable, ya que los resultados observados en la literatura científica no han sido unánimes y se han visto modulados por diversas variables, como el tipo de muestra empleada, los horarios o forma en que se ha medido el C, la edad, el género, la patología

y los estilos de afrontamiento de los sujetos y los contextos en los que se ha evaluado. Al analizar los tipos de agresión, se pone de manifiesto que la agresión reactiva guarda una relación más estrecha con la actividad del eje HHA que la proactiva (López-Durán y cols., 2009). Grosso modo, se podría afirmar que una baja actividad del eje HHA es característica de las conductas agresivas y antisociales crónicas, que tienen una aparición temprana (están ya presentes en chicos de 9-10 años) y persisten en el período adulto. Por ello, la presencia de bajos niveles de C en saliva en niños puede ser interpretada como un factor de riesgo para el desarrollo de agresión crónica en la edad adulta (Ramírez, 2003).

El C tiene un papel modulador de la relación entre la T y la agresión, aunque escasos estudios han explorado los patrones de interacción entre la T y el C en relación con la agresión. Los sujetos con niveles bajos de C muestran, en general, una asociación más fuerte entre T y agresión manifiesta, pero no en el caso de la agresión encubierta.

Las inconsistencias encontradas en la literatura científica sobre esta temática podrían ser parcialmente debidas a problemas metodológicos. El procedimiento de recogida de muestras para realizar las determinaciones hormonales de C varía de un estudio a otro, pudiendo haberse medido la hormona en sangre, saliva u orina. Actualmente, el C es, principalmente, evaluado a través de la recogida de muestras de saliva, ya que los niveles en este fluido reflejan la cantidad de C libre en sangre, que supone el componente fisiológicamente activo (Kirschbaum y Hellhammer, 1994; Aardal y Holm, 1995; Aardal-Eriksson y cols., 1998). Además, este método permite, de forma no invasiva, diversas mediciones de la hormona a lo largo de un mismo día, evitando así el estrés de la venipuntura.

Otro aspecto metodológico importante que puede contribuir a explicar las divergencias entre estudios es el hecho de que en muchos trabajos se ha tomado únicamente una muestra de C. Ello puede haber influido considerablemente en los resultados, ya que la actividad del eje HHA se caracteriza por un marcado ritmo circadiano. Los niveles de C muestran un pico al despertar, declinan gradualmente conforme transcurre el día y llegan a sus niveles menores alrededor de la medianoche. El ciclo diurno del C es un marcador adecuado de la actividad del eje HHA, y puede ser medido a través de la toma repetida de muestras a lo largo del día (Edwards y cols., 2001). En este sentido, los resultados contradictorios pueden ser debidos al hecho de tomar una sola muestra sin tener en cuenta la hora del día a la que se realizó la recogida. Además, incluso cuando las muestras se tomaron en el mismo horario dentro de un estudio concreto, las discrepancias pueden ser debidas a los distintos horarios seguidos en las investigaciones.

Un componente especial del ciclo de secreción diario del C es la respuesta matutina de C (CAR, del inglés *Cortisol Awakening Response*), que ha sido propuesta como un marcador fiable y válido del funcionamiento del eje HHA (Pruessner y cols., 1997). En los 30 minutos siguientes al despertar, los niveles medios de C incrementan entre un 50 por 100 y un 100 por 100, permaneciendo elevados, al menos, una hora. De este modo,

la CAR comprende aspectos de la actividad basal y de los cambios dinámicos del C durante la primera hora tras el despertar (Clow y cols., 2004), y tiene una alta estabilidad intraindividual en comparación con una única medición por la mañana de los niveles basales de C (Coste y cols., 1994). El estudio del CAR en dos grupos de adolescentes varones que seguían un programa de tratamiento de la delincuencia, diagnosticados, o no, de trastorno disruptivo de la conducta, y la ha comparado con un grupo control. Los resultados del trabajo han mostrado que, aunque los tres subgrupos incrementaron de igual modo los niveles de C en la primera hora tras el despertar, aquellos con diagnóstico de trastorno de conducta mostraron niveles significativamente menores de C que el grupo control (Popma y cols., 2007). Ello pone de manifiesto la importancia de considerar este marcador u otros que sean más sensibles a los cambios que se producen en esta hormona. Un estudio posterior ha analizado la relación del CAR con las escalas del cuestionario Buss-Durkee (BDHI) de agresividad en una muestra de jóvenes no violentos. En hombres, la agresión general y verbal predijo dicho indicador. Respecto a las mujeres en fase folicular, la agresión verbal fue un buen predictor del CAR, mientras que en aquellas en fase lútea lo fueron la agresión física y la ira (Sariñana-González y cols., en prensa). Por todo ello, no sólo el género sino también la fase del ciclo menstrual en el caso de las mujeres modulan la relación entre agresión y CAR.

---

## REFERENCIAS

- Aardal, E. y Holm, A. C. (1995). Cortisol in saliva-reference ranges and relation to cortisol in serum. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry: Journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies*, 33(12), 927-932.
- Aardal-Eriksson, E., Karlberg, B. E. y Holm, A. C. (1998). Salivary cortisol-an alternative to serum cortisol determinations in dynamic function tests. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM/ FESCC*, 36(4), 215-222.
- Archer, J., Graham-Kevan, N. y Davies, M. (2005). Testosterone and aggression: A re-analysis of Book, Starzyk, and Quinsey's (2001) study. *Aggression and Violent Behavior*, 10, 241-261.
- Azar, R., Zoccolillo, M., Paquette, D., Quirós, E., Baltzer, F. y Tremblay, R. E. (2004). Cortisol levels and conduct disorder in adolescent mothers. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(4), 461-8; discussion 469-72.
- Banks, T. y Dabbs, J. M. Jr. (1996). Salivary testosterone and cortisol in a delinquent and violent urban subculture. *The Journal of Social Psychology*, 136(1), 49-56.
- Booth, A., Johnson, D. R., Granger, D. A., Crouter, A. C. y McHale, S. (2003). Testosterone and child and adolescent adjustment: The moderating role of parent-child relationships. *Developmental Psychology*, 39(1), 85-98.
- Carré, J. M. y Mehta, P. H. (2011). Importance of considering testosterone-cortisol interactions in predicting human aggression and dominance. *Aggressive Behavior*, 37(6), 489-491.
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P. y Hucklebridge, F. (2004). The awakening cortisol response: Methodological issues and significance. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 7(1), 29-37.
- Coste, J., Strauch, G., Letrait, M. y Bertagna, X. (1994). Reliability of hormonal levels for assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 38(5), 474-479.
- Dabbs, J. M. Jr., Jurkovic, G. J. y Frady, R. L. (1991). Salivary testosterone and cortisol among late adolescent male offenders. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19(4), 469-478.

- De Kloet, E. R. (2004). Hormones and the stressed brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1018, 1-15.
- De Kloet, E. R., Joels, M. y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(6), 463-475.
- Edwards, S., Clow, A., Evans, P. y Hucklebridge, F. (2001). Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sciences*, 68(18), 2093-2103.
- Golubchik, P., Mozes, T., Maayan, R. y Weizman, A. (2009). Neurosteroid blood levels in delinquent adolescent boys with conduct disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 19(1), 49-52.
- Haller, J. y Kruk, M. R. (2001). Stress hormones and aggression: Animal models of human pathologies. En M. Martínez (ed.), *Prevention and control of aggression and the impact on its victims* (pp. 51-60). Nueva York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Haller, J. y Kruk, M. R. (2006). Normal and abnormal aggression: Human disorders and novel laboratory models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(3), 292-303.
- Haller, J., Halasz, J., Mikics, E. y Kruk, M. R. (2004). Chronic glucocorticoid deficiency-induced abnormal aggression, autonomic hypoarousal, and social deficit in rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 16(6), 550-557.
- Haller, J., Millar, S., Van de Schraaf, J., De Kloet, R. E. y Kruk, M. R. (2000). The active phase-related increase in corticosterone and aggression are linked. *Journal of Neuroendocrinology*, 12(5), 431-436.
- Hamilton, L. D., Newman, M. L., Delville, C. L. y Delville, Y. (2008). Physiological stress response of young adults exposed to bullying during adolescence. *Physiology & Behavior*, 95(5), 617-624.
- Hohmann, G., Mundry, R. y Deschner, T. (2009). The relationship between socio-sexual behavior and salivary cortisol in bonobos: Tests of the tension regulation hypothesis. *American Journal of Primatology*, 71(3), 223-232.
- Horn, M., Potvin, S., Allaire, J. F., Côté, G., Gobbi, G., Benkirane, K., ... Dumais, A. (2014). Male inmate profiles and their biological correlates. *Canadian Journal of Psychiatry*, 59(8), 441-449.
- Johnson, E. O., Kamilaris, T. C., Carter, C. S., Calogero, A. E., Gold, P. W. y Chrousos, G. P. (1996). The biobehavioral consequences of psychogenic stress in a small, social primate (*callithrix jacchus jacchus*). *Biological Psychiatry*, 40(5), 317-337.
- Kempes, M., De Vries, H., Matthys, W., Van Engeland, H. y Van Hooff, J. (2008). Differences in cortisol response affect the distinction of observed reactive and proactive aggression in children with aggressive behaviour disorders. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 115(1), 139-147.
- King, R. J., Jones, J., Schreurer, J. W., Curtis, D. y Zarcone, V. P. (1990). Plasma-cortisol correlates of impulsivity and substance abuse. *Personality and Individual Differences*, 11, 287-291.
- Kirschbaum, C. y Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313-333.
- Klimes-Dougan, B., Hastings, P. D., Granger, D. A., Usher, B. A. y Zahn-Waxler, C. (2001). Adrenocortical activity in at-risk and normally developing adolescents: Individual differences in salivary cortisol basal levels, diurnal variation, and responses to social challenges. *Development and Psychopathology*, 13(3), 695-719.
- Kruesi, M. J., Schmidt, M. E., Donnelly, M., Hibbs, E. D. y Hamburger, S. D. (1989). Urinary free cortisol output and disruptive behavior in children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28(3), 441-443.
- Lahey, B. B., McBurnett, K., Raine, A., Stouthamer-Loeber, M. y Loeber, R. (2002). Neurohormonal correlates of conduct problems among male adolescents in a psychological stress paradigm. *The developmental origins of aggressive behavior* (p. 93). Montreal: ISRA.
- López-Durán, N. L., Olson, S. L., Hajal, N. J., Felt, B. T. y Vázquez, D. M. (2009). Hypothalamic pituitary adrenal axis functioning in reactive and proactive aggression in children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37(2), 169-182.
- McBurnett, K., Lahey, B. B., Rathouz, P. J. y Loeber, R. (2000). Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 38-43.
- McBurnett, K., Raine, A., Stouthamer-Loeber, M., Loeber, R., Kumar, A. M., Kumar, M. y Lahey, B. B. (2005). Mood and hormone responses to psychological challenge in adolescent males with conduct problems. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1109-1116.
- Montoya, E. R., Terburg, D., Bos, P. A. y Van Honk, J. (2012). Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motivation and Emotion*, 36(1), 65-73.
- Moss, H. B., Vanyukov, M. M. y Martin, C. S. (1995). Salivary cortisol responses and the risk for substance abuse in prepubertal boys. *Biological Psychiatry*, 38(8), 547-555.
- Niehoff, D. (2000). *Biología de la violencia*. Barcelona: Ariel.
- Pajer, K., Gardner, W., Rubin, R. T., Perel, J. y Neal, S. (2001). Decreased cortisol levels in adolescent girls with

- conduct disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58(3), 297-302.
- Platje, E., Popma, A., Vermeiren, R. R., Doreleijers, T. A., Meeus, W. H., Van Lier, P. A., ... Jansen, L. M. (2015). Testosterone and cortisol in relation to aggression in a non-clinical sample of boys and girls. *Aggressive Behavior*. doi: 10.1002/ab.21585.
- Popma, A., Doreleijers, T. A., Jansen, L. M., Van Goozen, S. H., Van Engeland, H. y Vermeiren, R. (2007). The diurnal cortisol cycle in delinquent male adolescents and normal controls. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1622-1628.
- Popma, A., Jansen, L. M., Vermeiren, R., Steiner, H., Raine, A., Van Goozen, S. H., ... Doreleijers, T. A. (2006). Hypothalamus pituitary adrenal axis and autonomic activity during stress in delinquent male adolescents and controls. *Psychoneuroendocrinology*, 31(8), 948-957.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., Von Auer, K., Jobst, S., ... Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, 61(26), 2539-2549.
- Ramírez, J. M. (2000). *Agresión. Un enfoque psicobiológico*. Valencia: Promolibro.
- Ramírez, J. M. (2003). Hormones and aggression in childhood and adolescence. *Aggression and Violent Behavior*, 8, 621-644.
- Romero-Martínez, A., González-Bono, E., Lila, M. y Moya-Albiol, L. (2013a). Testosterone/cortisol ratio in response to acute stress: a possible marker of risk for marital violence. *Social Neuroscience*, 8(3), 240-247.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Sariñana-González, P., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2013b). High testosterone levels and sensitivity to acute stress in perpetrators of domestic violence with low cognitive flexibility and impairments in their emotional decoding process: a preliminary study. *Aggressive Behavior*, 39(5), 355-369.
- Rowe, R., Maughan, B., Worthman, C. M., Costello, E. J. y Angold, A. (2004). Testosterone, antisocial behavior, and social dominance in boys: Pubertal development and biosocial interaction. *Biological Psychiatry*, 55(5), 546-552.
- Saltzman, W. y Abbott, D. H. (2009). Effects of elevated circulating cortisol concentrations on maternal behavior in common marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*). *Psychoneuroendocrinology*, 34(8), 1222-1234.
- Sapolsky, R. M. (1982). The endocrine stress-response and social status in the wild baboon. *Hormones and Behavior*, 16(3), 279-292.
- Sapolsky, R. M. (1990). A. E. Bennett award paper: adrenocortical function, social rank, and personality among wild baboons. *Biological Psychiatry*, 28(10), 862-878.
- Sapolsky, R. M. (1991). Testicular function, social rank and personality among wild baboons. *Psychoneuroendocrinology*, 16(4), 281-293.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M. y Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55-89.
- Sariñana-González, P., Romero-Martínez, A., De Andrés-García, S., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (en prensa). Aggression predicts Cortisol Awakening Response in healthy young adults. *Anales de Psicología*.
- Scerbo, A. S. y Kolko, D. J. (1994). Salivary testosterone and cortisol in disruptive children: Relationship to aggressive, hyperactive, and internalizing behaviors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(8), 1174-1184.
- Schulz, K. P., Halperin, J. M., Newcorn, J. H., Sharma, V. y Gabriel, S. (1997). Plasma cortisol and aggression in boys with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(5), 605-609.
- Shirtcliff, E. A., Granger, D. A., Booth, A. y Johnson, D. (2005). Low salivary cortisol levels and externalizing behavior problems in youth. *Development and Psychopathology*, 17(1), 167-184.
- Shoal, G. D., Giancola, P. R. y Kirillova, G. P. (2003). Salivary cortisol, personality, and aggressive behavior in adolescent boys: A 5-year longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(9), 1101-1107.
- Snoek, H., Van Goozen, S. H., Matthys, W., Buitelaar, J. K. y Van Engeland, H. (2004). Stress responsivity in children with externalizing behavior disorders. *Development and Psychopathology*, 16(2), 389-406.
- Spironelli, C., Gradante, F., Gradante, G. y Angrilli, A. (2013). Cortisol and ACTH plasma levels in maternal filicides and violent psychiatric women. *Journal of Psychiatric Research*, 47(5), 622-627.
- Suay, F., Salvador, A., González-Bono, E., Sanchís, C., Martínez, M., Martínez-Sanchís, S., ... Montoro, J. B. (1999). Effects of competition and its outcome on serum testosterone, cortisol and prolactin. *Psychoneuroendocrinology*, 24(5), 551-566.
- Summers, C. H. y Winberg, S. (2006). Interactions between the neural regulation of stress and aggression. *The Journal of Experimental Biology*, 209(Pt. 23), 4581-4589.
- Summers, C. H., Watt, M. J., Ling, T. L., Forster, G. L., Carpenter, R. E., Korzan, W. J., ... Overli, O. (2005).

- Glucocorticoid interaction with aggression in non-mammalian vertebrates: Reciprocal action. *European Journal of Pharmacology*, 526(1-3), 21-35.
- Susman, E. J., Dorn, L., Inoff-Germain, G. E., Nottelmann, E. D. y Chrousos, G. P. (1997). Cortisol reactivity, distress behavior, and behavioral and psychological problems in young adolescents: A longitudinal perspective. *Journal of Research in Adolescence*, 7, 81-105.
- Susman, E. J., Granger, D. A., Murowchick, E., Ponirakis, A. y Worrall, B. K. (1996). Gonadal and adrenal hormones. Developmental transitions and aggressive behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 794, 18-30.
- Targum, S. D., Clarkson, L. L., Magac-Harris, K., Marshall, L. E. y Skwerer, R. G. (1990). Measurement of cortisol and lymphocyte subpopulations in depressed and conduct-disordered adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 18(2), 91-96.
- Terburg, D., Morgan, B. y Van Honk, J. (2009). The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *International Journal of Law and Psychiatry*, 32(4), 216-223.
- Van Bokhoven, I., Van Goozen, S. H., Van Engeland, H., Schaal, B., Arseneault, L., Seguin, J. R., ... Tremblay, R. E. (2005). Salivary cortisol and aggression in a population-based longitudinal study of adolescent males. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 112(8), 1083-1096.
- Van Goozen, S. H., Fairchild, G., Snoek, H. y Harold, G. T. (2007). The evidence for a neurobiological model of childhood antisocial behavior. *Psychological Bulletin*, 133(1), 149-182.
- Van Goozen, S. H., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P. T., Buitelaar, J. K. y Van Engeland, H. (2000). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system activity in disruptive children and matched controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1438-1445.
- Vanyukov, M. M., Moss, H. B., Plail, J. A., Blackson, T., Mezzich, A. C. y Tarter, R. E. (1993). Antisocial symptoms in preadolescent boys and in their parents: Associations with cortisol. *Psychiatry Research*, 46(1), 9-17.
- Viau, V. (2002). Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes. *Journal of Neuroendocrinology*, 14(6), 506-513.
- Virkkunen, M. (1985). Urinary free cortisol secretion in habitually violent offenders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72(1), 40-44.
- Vitaro, F., Brendgen, M. y Barker, E. D. (2006). Subtypes of aggressive behaviors: A developmental perspective. *International Journal of Behavioral Development*, 30(1), 12-19.
- Woodman, D. D., Hinton, J. W. y O'Neill, M. T. (1978). Cortisol secretion and stress in maximum security hospital patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 22(2), 133-136.

# 13

## Competición, dominancia y marcadores biológicos

MIGUEL ÁNGEL SERRANO ROSA  
RAQUEL COSTA FERRER  
LUIS MOYA ALBIOL  
ALICIA SALVADOR FERNÁNDEZ-MONTEJO

### 1. INTRODUCCIÓN

La evolución natural desempeña un papel fundamental en la selección de las respuestas de las diversas especies ante situaciones concretas. Probablemente, las respuestas biológicas ante los diferentes estresores a los que nos enfrentamos en la actualidad sean filogenéticamente muy antiguas, adaptándose a las demandas existentes en épocas remotas (Troisi, 2001). Las respuestas adecuadas ante situaciones de estrés social y competitivo son necesarias para la supervivencia de los individuos y, cada vez con mayor frecuencia, están siendo interpretadas desde esta perspectiva evolucionista. La selección natural ha conformado a los seres humanos para ser competidores efectivos.

La competición implica la confrontación entre dos o más individuos para conseguir una meta y/o estatus, de forma que uno de los contendientes resulta victorioso y el otro derrotado. Las conductas competitivas están encaminadas a conseguir un objetivo, como mantenerse o ascender a un estatus superior, y generalmente están estrechamente asociadas a las relaciones de dominancia y sumisión. En este contexto se requiere una motivación, que puede abarcar desde lograr un mayor estatus y/o privilegio hasta obtener un refuerzo social o económico. En todos los casos, en la medida en que un individuo/grupo consigue la victoria, disminuye la probabilidad de que la obtenga el otro contendiente, teniendo, además, el resultado consecuencias relevantes, tanto para los ganadores como para los derrotados. Frente a una posición más tradicional, los estudios actuales refuerzan la idea de que no sólo los hombres, sino también las mujeres, compiten, aunque la naturaleza de aquello por lo que compiten podría ser, al menos en parte, diferente (Van Anders y Watson, 2006).

En este capítulo se describirán las principales hipótesis y modelos en los que se enmarcan los estudios sobre la respuesta psicobiológica al estrés competitivo, basándose en los resultados empíricos publicados en las últimas décadas. En primer lugar, se



explicarán los modelos que describen la relación entre dominancia, competición y hormonas, pasando posteriormente a mostrarse los principales resultados obtenidos en relación con este tema. Para ello, se analizarán algunos antecedentes en investigación animal y humana. En segundo lugar, se expondrán en profundidad los resultados obtenidos en los estudios sobre estrés social y competitivo en hombres y en mujeres, tanto en contexto deportivo como de laboratorio. Tras ello se analizarán las variables moduladoras que afectan a las respuestas fisiológicas en la competición. Por último, se presentará un modelo integrador actual resultado de las investigaciones llevadas a cabo por el equipo de investigación al que pertenecen los autores de este capítulo, que intenta incluir los diferentes factores y dimensiones puestos de manifiesto en las investigaciones realizadas.

## **2. MODELOS EXPLICATIVOS DE LA DOMINANCIA**

Hay dos hipótesis fundamentales que han tratado de explicar la dominancia desde una perspectiva evolucionista, y que han sido propuestas para especies diferentes a la humana, tanto para machos como para hembras: por un lado, la Hipótesis Biosocial del Estatus (*Biosocial status hypothesis*), formulada por Mazur en 1985, y, por otro, la Hipótesis del Desafío o Reto (*Challenge hypothesis*), propuesta por Wingfield y cols., en 1990.

La Hipótesis Biosocial del Estatus se basó en las observaciones de la conducta dominante en primates no humanos (figura 13.1). Según Mazur (1985), la victoria en situaciones competitivas produce elevaciones de testosterona (T), mientras que la derrota disminuye los niveles de esta hormona. El resultado de la competición o del encuentro agonístico marcará la conducta posterior del individuo, ya que el ganador aumentará su tendencia a participar en encuentros agonísticos y a mantener y/o incrementar su dominancia, mientras que el perdedor disminuirá su tendencia a la lucha, desarrollando conductas de sumisión. Por tanto, de acuerdo con la hipótesis, niveles altos de T favorecerán la conducta dominante y, consecuentemente, la obtención o mantenimiento de una posición alta en la jerarquía social, mientras que sucederá lo contrario en individuos que tengan experiencias previas de derrota. Mazur también tuvo en cuenta la respuesta del cortisol ante situaciones agonísticas, considerándolo como correlato del estrés experimentado por los individuos, y argumentando por ello que habría incrementos de esta hormona en perdedores. En este sentido, los individuos con posiciones bajas en la jerarquía social estarían más estresados y mostrarían mayores niveles de cortisol. Sin embargo, en la literatura hay pocas investigaciones que hayan estudiado las respuestas del cortisol junto con las de la T en situaciones competitivas.

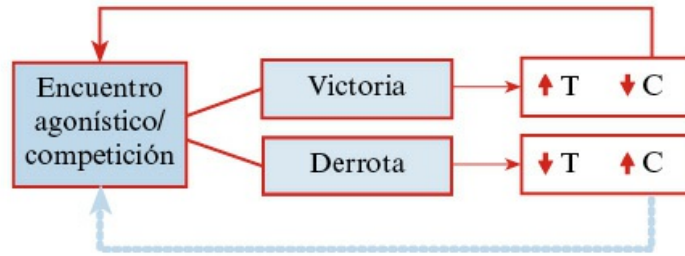


Figura 13.1.—Modelo biosocial del estatus.

Años después, Mazur y Booth (1998) afirmaron que la T en hombres se relaciona más con la dominancia que con la conducta agresiva propiamente dicha, excepto en aquellas situaciones en las que la dominancia se sostiene mediante la agresión. La conducta dominante puede llegar a ser agresiva, aunque no necesariamente, ya que sólo lo será cuando se ocasione daño intencionado al competidor para conseguir un objetivo común. Para estos autores, la agresión es el intento de infligir daño físico a un miembro de la misma especie, mientras que la dominancia es el intento de alcanzar o mantener un estatus alto (poder, influencia...) sobre un miembro de la misma especie. De esta forma, diferencian claramente el concepto de dominancia y el de agresión. Además, postularon la existencia de una bidireccionalidad en la interacción de los niveles de T y la conducta competitiva o dominante, aspecto que permitiría explicar los niveles hormonales y el estatus de los individuos en una determinada situación. Sin embargo, esta aproximación fue criticada por otros investigadores, como Constantino (1998), quien consideró que hay una confusión entre el efecto de la T sobre la dominancia y el de la experiencia de dominancia sobre la T, señalando como más prudente ver la variación en los niveles de T como un efecto de los estados de ánimo producidos tras el cambio de estatus. Por otro lado, Mealey (1998) describió la postura de Mazur y Booth como un ejemplo de un acercamiento biopsicosocial a diferentes niveles que aporta interacciones genéticas, de retroalimentación y de estrategias evolutivas, relacionando la genética con el contexto y su representación social.

La Hipótesis del Desafío de Wingfield y cols. (1990) emerge a partir de la observación de la conducta agresiva en aves monógamas, y resalta el papel adaptativo de los cambios de T para favorecer las conductas agresivas relacionadas con la territorialidad, los comportamientos dominantes o la protección de la descendencia. Según estos autores, los aumentos de T que ocurren en primavera son los responsables de que las aves muestren dichas conductas en esta estación del año. Esta hipótesis ha sido empleada para intentar explicar las relaciones entre T y algunos comportamientos en seres humanos (Van Anders y Watson, 2006). Así, la interacción social afecta a los niveles de andrógenos en machos, los cuales deberían estar elevados cuando hay que luchar por los recursos (pareja, territorio o estatus). El patrón podría ser, o no, el mismo en hembras, dependiendo de la

especie (Wingfield y cols., 1990). Así, por ejemplo, en hembras de ratón, la competición aumenta la progesterona pero no la T, mientras que en hembras de otras especies sí hay un incremento de T.

En una revisión teórica de la Hipótesis del Desafío, llevada a cabo por Archer (2006), se explica el papel funcional de la T en seres humanos en situaciones donde puede estar implicado el honor o el mérito personal y en las competiciones deportivas. El valor funcional de la T sería favorecer, en situaciones específicas, las conductas agresivas, competitivas o territoriales o de apareamiento, que se considerarían positivas. Sin embargo, tener niveles altos de T durante largos períodos de tiempo podría llegar a ser negativo para el individuo, ya que se ha observado que tras administrar exógenamente T los sujetos se muestran menos sensibles al castigo y más sensibles al refuerzo, favoreciéndose conductas de riesgo, tanto en hombres (Archer, 2006) como en mujeres (Van Honk y cols., 2004).

Generalmente, al explicar la dominancia y el afrontamiento de las situaciones vitales, se suele utilizar el modelo «lucha o huida» como referencia. Llama la atención la existencia de modelos alternativos que destacan las diferencias entre hombres y mujeres. En este sentido, Taylor y cols. (2000), desde una perspectiva metateórica, suponen que las respuestas exitosas al estrés pasan a través de las generaciones según los principios de selección natural, siendo posible que aquello que es más adaptativo para hombres no lo sea para las mujeres. En concreto, proponen que la respuesta humana femenina no se caracterizaría por «lucha o huida», sino por «protección y apego» (*tend and befriend*), es decir, protección y cuidado de la descendencia, y deseo de afiliación (formación y mantenimiento de un pequeño grupo de relaciones interpersonales con otras mujeres). Las respuestas de las mujeres al estrés van dirigidas a maximizar la probabilidad de supervivencia de sí mismas y de su descendencia (Taylor y cols., 2000). En concreto, hay claras pruebas a favor de que los patrones de agresión entre sexos son distintos, siendo una de las áreas en las que se han descrito diferencias sexuales más robustas en roedores, primates y humanos (Archer, 1991). Se ha hipotetizado que la oxitocina sería fundamental en la base neuroendocrina de las respuestas de las hembras, y que estaría modulada por los estrógenos (Taylor y cols., 2000), aunque no se dispone todavía de datos empíricos que lo avalen.

Éstas son las principales hipótesis sobre el papel de la T en la dominancia, que se han basado en observaciones en la naturaleza y en estudios en diferentes contextos, como veremos en los siguientes apartados. Sin embargo, tal y como se ha señalado, también han surgido otras hipótesis con el fin de explicar el patrón de comportamiento de las hembras/mujeres, que sugieren que la respuesta al estrés social podría estar mediada por el sexo/género.

### **3. RELACIÓN ENTRE TESTOSTERONA Y DOMINANCIA**

Inicialmente, el estudio de la dominancia y la T fue llevado a cabo en animales, utilizando principalmente para ello roedores que realizaban encuentros agonísticos en el laboratorio, o bien grupos de primates que eran observados en sus contextos naturales. Las investigaciones en roedores han mostrado que los animales dominantes presentan, frente a los sumisos, mayores niveles de T, un mayor peso de los órganos dependientes de andrógenos (vesículas seminales y glándulas prepuciales) y una orina y secreción prepucial que evocan mayor nivel de agresión. Además, la administración exógena de T tiene propiedades reforzantes en roedores dominantes, pero no en subordinados (Rodríguez-Alarcón y Salvador, 2003).

Diversos estudios ya clásicos mostraron que los conflictos dentro del grupo social regulan tanto los niveles de T como el estatus social (Rose y cols., 1972 y 1975). Los resultados de las investigaciones en primates no humanos no son unánimes, y, en general, hay una correlación significativa y baja entre la dominancia y los niveles basales de T. Además, la administración de T no tiene un efecto claro sobre la jerarquía o el estatus del animal, pero es probable que los patrones de conducta aprendidos asociados con una relación de dominancia puedan contrarrestar la influencia de la T. La importancia de los factores sociales fue puesta de manifiesto en monos rhesus que formaban nuevos grupos, donde los niveles de T medidos antes de la formación del nuevo grupo no predijeron el rango social que se alcanzaría en la nueva jerarquía, pero estos niveles cambiaron en respuesta al nuevo rango, teniendo los machos rhesus con rango social más alto el mayor nivel de T (Bernstein y cols., 1983). En definitiva, en los estudios con animales, se constata que la T está implicada en los procesos de mantenimiento y creación de rangos en las jerarquías, aunque diversos factores sociales intervienen en dicha relación.

Respecto a las primeras investigaciones llevadas a cabo en humanos, cabe señalar que los estudios de dominancia no se diferenciaron de los de agresión, asumiéndose que las personas que agredían se situaban en una posición de dominancia sobre los demás. Posteriormente, sin embargo, se reconoció la posibilidad de la existencia de dominancia sin agresión y agresión sin dominancia. No obstante, los primeros resultados que relacionaron la T y la conducta dominante en seres humanos provienen de estudios descriptivos y correlacionales en poblaciones con un alto grado de agresión, aunque no necesariamente de dominancia, tales como delincuentes de diversos tipos y agresores sexuales, entre otros. Describiremos algunos de estos resultados, ya que consideramos que son la base para los estudios posteriores, más precisos, que abordaremos en el siguiente apartado. De hecho, se ha sugerido que la asociación entre los niveles de T y la agresión física aparece únicamente en aquellos contextos en los que el ataque va dirigido a la dominancia social (Trembay y cols., 1998). Esta idea ha sido apoyada por un estudio en el que se ha descrito una correlación positiva entre la T y la conducta agresiva (evaluada con conductas como coger objetos con fuerza, empujar, insultar, amenazar, pegar, etc.) en niños en edad preescolar (pero no en niñas) en el contexto de las interacciones sociales, pero no en el del juego (Sánchez-Martín y cols., 2000).

La relación entre hormonas masculinas, estatus y agresión en hombres adultos fue ya observada en un estudio clásico (Ehrenkrantz y cols., 1974), en el que se compararon los niveles de T de presidiarios agresivos y no agresivos, pero situados en la parte superior de la jerarquía social del grupo, y prisioneros no agresivos que eran seguidores y no líderes. Tanto los más agresivos como los no agresivos, pero pertenecientes al grupo socialmente dominante, mostraron mayores niveles de T. También en hombres se han relacionado los niveles de T y diversas variables psicológicas de rasgo, como la personalidad dominante (Christiansen y Knussman, 1987; Mazur y Booth, 1998). En el contexto deportivo, la T de jóvenes judokas correlaciona en positivo con la hostilidad verbal, y en negativo con la irritabilidad, subescalas ambas del Buss Durkee Hostility Inventory (BDHI), encontrando también que los sujetos con mayores incrementos de T tenían mayores puntuaciones en falta de control de impulsos dañinos y en agresión verbal. Además, los cambios de la T correlacionaron significativamente con el comportamiento dominante y agresivo, evaluado por los entrenadores (Salvador y cols., 1990). Investigaciones posteriores reforzaron la relación entre T y conducta agresiva, aunque solamente cuando la conducta había sido evaluada por los entrenadores, y no cuando se utilizaban autoinformes (Suay y cols., 1996).

En el contexto laboral, sin embargo, se ha descrito que los hombres con altos niveles de T tienden a trabajar en profesiones de menor estatus (Dabbs, 1992). En el caso de las mujeres, los primeros estudios describieron niveles más elevados de T en estudiantes, profesionales y trabajadoras técnicas que en amas de casa o trabajadoras de oficina. Estos hallazgos llevaron a la hipótesis de que la orientación profesional en mujeres podría indicar una personalidad más «masculina», manifestando características de asertividad e independencia, y que podría compararse con un mayor estatus, tal y como sugiere la literatura animal (Purifoy y Koopmans, 1979). En el mismo sentido, Schindler (1979) también halló niveles más altos de T en abogadas, en comparación con atletas, enfermeras o profesoras. Cashdan (1995) observó que en mujeres estudiantes había una relación positiva entre T, androstendiona, estradiol y percepción de aumento del propio estatus y asertividad.

Otro estudio, en el que se analizaron los efectos de las hormonas sexuales en la pubertad mostró que las chicas con mayores niveles de T se definían más dominantes y cínicas, con más iniciativa y más emprendedoras (Udry y Talbert, 1988). En el mismo sentido, Baucom, Besh y Callahan (1985) aplicaron una escala de roles sexuales y midieron la T en saliva en un grupo de estudiantes. Las mujeres con altos niveles de T se caracterizaban por tener una personalidad desinhibida, seguridad en ellas mismas y una orientación a la acción, mientras que las que tenían menores concentraciones de T se definían como convencionales, socializadas y con actitud de cuidadoras. Asimismo, las mujeres que tenían bajos niveles de T y androstenediona eran menos propensas a expresar sus sentimientos competitivos abiertamente, y se sentían menos asertivas, mientras que las mujeres con altos niveles de androstenediona eran más propensas a

expresar sus sentimientos competitivos mediante agresión verbal (Cashdan, 2003). En mujeres estudiantes, se halló una correlación positiva entre niveles de T en sangre y «personalidad dominante», evaluada mediante una lista de adjetivos (Grant y France, 2001).

Cashdan (1998) realizó un interesante estudio analizando diferentes situaciones competitivas en las que intervienen hombres y mujeres en sus interacciones cotidianas. Para ello, empleó diarios de competición para evaluar si hombres y mujeres se diferenciaban en las cosas por las que compiten, contra quién compiten, para qué lo hacen y cuáles eran las tácticas competitivas de ambos. La fuerza de los sentimientos competitivos resultó ser similar entre hombres y mujeres en la mayoría de las áreas (éxito económico, colegio, familia, popularidad, etc.). No obstante, las mujeres puntuaron más alto en parecer atractivas, mientras que los hombres en ser atléticos y en aparecer sexualmente atractivos para las mujeres. Asimismo, los hombres fueron más propensos a comportarse agresivamente contra miembros de su propio género y puntuaron más alto en agresión física y en competitividad deportiva.

Recientemente se ha sugerido que no sólo los niveles de T sino su interacción con los de cortisol regularían la dominancia social. Esta afirmación está basada en una investigación realizada con un paradigma de competición en laboratorio en el que se asoció la T con el estatus dominante únicamente en aquellos participantes con bajos niveles de cortisol (Mehta y Josephs, 2010). Posteriormente se indicó que la asunción de riesgos había sido mayor entre los participantes que presentaron altos niveles de T y bajos de cortisol (Mehta y cols., 2015). Otra investigación indicó que una alta ratio T/cortisol basal, previa a la competición, condicionaba los cambios hormonales experimentados tras ésta, en particular la respuesta de los que ganan la contienda. En concreto, los ganadores experimentaron incrementos en los niveles de T mientras que los perdedores mostraron descensos en dicha hormona (Zilioli y Watson, 2012). Estudios posteriores apoyan la importancia de la interacción entre ambas hormonas como un indicador válido de la respuesta que muestran las personas en las competiciones e incluso de la propensión a la violencia (Carré y Mehta, 2011; Denson y cols., 2013; Montoya y cols., 2012; Zilioli y Watson, 2013).

En seres humanos, además de los estudios descritos, la mayor parte de los trabajos experimentales sobre dominancia, competitividad y T se han realizado en el contexto deportivo, donde la competición se encuentra claramente delimitada, así como el resultado de la misma (victoria o derrota). Los resultados obtenidos no han sido unánimes, y se han descrito posibles variables intervinientes o moduladoras de la respuesta hormonal a las situaciones competitivas. También se han llevado a cabo investigaciones que han evaluado la competición en otros contextos, tales como partidas de ajedrez o estudios de laboratorio.

#### **4. LA COMPETICIÓN COMO MODELO DE DOMINANCIA EN SERES**

## **HUMANOS**

La competición desempeña el papel de estresor, provocando reacciones fisiológicas que apenas habían sido estudiadas de forma directa en los años setenta (Evans, 1971 y 1972). Sin embargo, desde los años ochenta, se está estudiando la competitividad y la respuesta psicobiológica a la competición, tanto en animales como en seres humanos. En nuestra especie, las características de la competición deportiva tienen numerosas similitudes con las de la conducta agonística de los animales. Entre ellas, las más destacadas son: no haber un resultado preestablecido; el principal criterio de éxito es el mérito; se asume la igualdad de oportunidades; tiene una duración limitada; existen unas consecuencias claras del resultado, y hay una relación entre ejecución y refuerzo (Salvador, 2005).

A continuación, se revisan, los resultados más importantes de la literatura científica hasta el momento, comenzando por la investigación de competiciones deportivas en seres humanos, con y sin ejercicio físico, y finalizando con estudios de competición en el laboratorio. Primero, se relatarán los resultados obtenidos en hombres, que son los más numerosos e iniciales, y después los trabajos llevados a cabo en mujeres, cuyo número se ha incrementado significativamente en los últimos años.

### **4.1. Estudios en el contexto deportivo**

La competición en situaciones deportivas se ha definido como un estrés agudo (Suay y cols., 1999). Los primeros estudios sobre el estrés competitivo en hombres se realizaron en competiciones de tenis y en combates de lucha libre. El primer estudio publicado que investigó las relaciones de la T con el resultado de la competición fue el de Mazur y Lamb (1980), en el que se estudiaron las variaciones de T en tenistas. Los resultados que obtuvieron fueron un incremento de T en los ganadores y una disminución en los perdedores, pero sólo en los partidos decisivos. Según indicaron los autores, algunas variables psicológicas influían en dicha respuesta; en concreto, los aumentos de T en los ganadores se producían si tenían un buen estado de ánimo y estaban satisfechos, mientras que los que se sentían confusos no mostraron este aumento. En otro estudio similar, donde también se midió cortisol, se volvió a observar que en ganadores se producía un incremento de T, mientras que en perdedores se producía una disminución en la misma nada más finalizar el encuentro. Además, no hallaron diferencias en cortisol, aunque para ambos iba disminuyendo a medida que avanzaba la temporada, lo que fue interpretado en el sentido de que los jugadores se iban relajando progresivamente. También concluyeron que el estado de ánimo influía en los cambios endocrinos en la situación competitiva (Booth y cols., 1989). Sin embargo, estos estudios presentaban importantes problemas metodológicos además de muestras muy pequeñas, tal y como fue posteriormente destacado por Archer (1991). En combates de



lucha libre, en un estudio mejor controlado, Elias (1981) observó que los ganadores mostraban mayores elevaciones en T y cortisol séricos tras el combate en comparación con los perdedores, aunque este resultado se produjo a los 10 pero no a los 35 minutos después del mismo.

De estos estudios surgía un problema de interpretación, ya que el esfuerzo físico per se es capaz de provocar respuestas hormonales, influyendo en todos los resultados hallados en los estudios realizados. Por ello, con la finalidad de discriminar los efectos del esfuerzo físico de la respuesta hormonal a la competición propiamente dicha, se buscaron nuevas estrategias de diseño. Se han realizado estudios comparando las respuestas biológicas en una situación de estrés competitivo y en otra de estrés físico sin competición. De este modo, en algunos de los siguientes trabajos se incluyeron comparaciones de situaciones de entrenamiento o de laboratorio, donde existía esfuerzo físico, con combates de judo y de lucha libre, donde existía el componente competitivo. Los resultados obtenidos en judo fueron que, aunque no se observaron diferencias significativas entre ganadores y perdedores en T ni en cortisol tras el combate, sí las hubo en la T en función del nivel de experiencia y el historial de éxitos de los judokas, lo que aportaba otro elemento a la hora de interpretar las respuestas hormonales a la competición: la importancia de la categoría deportiva. Por otro lado, se observó que la T disminuía en la situación de combate y aumentaba en la de entrenamiento, aunque las diferencias no llegaban a ser significativas (Salvador y cols., 1987). Posteriormente, siguiendo la estrategia de neutralizar el efecto del esfuerzo físico para estudiar las respuestas hormonales a la competición, Campbell y cols. (1988) hallaron que los ganadores tenían un patrón de respuesta hormonal similar al de los sujetos que realizaban la prueba de esfuerzo, mientras que los perdedores mostraron descensos en la T tras el combate, y una respuesta anticipatoria del cortisol a la competición, aunque hay que tener en cuenta que la muestra de este trabajo esta formada únicamente por ocho sujetos. Por último, en la línea de los resultados anteriores, Salvador y cols. (1990) compararon a 17 judokas de equipos autonómicos y nacionales, sin encontrar un efecto significativo del resultado. Sin embargo, sí encontraron resultados que apoyaban, de nuevo, la importancia de la categoría deportiva a la hora de explicar las respuestas hormonales al estrés competitivo.

Un avance importante dentro del estudio de la respuesta hormonal a la competición se produjo cuando se describió una respuesta endocrina anticipatoria a la competición. Suay y cols. (1999) midieron los niveles de T, cortisol y prolactina antes y después de una sesión sin esfuerzo físico (control), un combate de judo (competición) y una ergometría (esfuerzo físico no competitivo). Encontraron mayores niveles de estas hormonas en la sesión competitiva en comparación con las otras dos sesiones, existiendo, además, una respuesta anticipatoria de estas hormonas a la competición. Los ganadores mostraron mayores niveles de cortisol que los perdedores; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en T ni en prolactina. Por tanto, a pesar de que el esfuerzo



físico afecta la respuesta hormonal a la competición, los cambios encontrados no eran debidos al resultado, sino a la competición. En este sentido, Filaire y cols. (2001), comparando la respuesta de la T y el cortisol durante una sesión basal y una competición de judo, confirmaron la respuesta anticipatoria del cortisol a la competición, con mayores niveles el día de la competición, en comparación con el de no competición. Por otro lado, no hallaron un efecto del resultado para el cortisol ni para la respuesta psicológica, aunque sí observaron mayores niveles de T tras la competición en los perdedores, en contraposición con la hipótesis biosocial del estatus de Mazur. En otro estudio, se analizaron las respuestas ante una competición real, consistente en dos-tres combates de judo, controlando el esfuerzo físico realizado a través de medidas de lactato. No se encontraron niveles significativamente mayores de T y menores de cortisol en ganadores en comparación con los perdedores tras la competición, en línea con los resultados anteriores (Serrano y cols., 2000).

Finalmente, cuando se analizó la respuesta endocrina a la competición en deportes de equipo (baloncesto), no se hallaron diferencias en la respuesta de la T ni del cortisol en función del resultado (González-Bono y cols., 1999). Sin embargo, sí se encontró una relación positiva entre la respuesta de la T y la contribución al resultado final, variable definida como el cociente de puntos conseguidos y el tiempo jugado en el partido por cada jugador. Además, en ganadores, los niveles de T poscompetición se relacionaron negativamente con la atribución externa, mientras que en perdedores se relacionaron positivamente. Estas operaciones demuestran la relación entre la T y la contribución al resultado, tanto objetivo como subjetivo. En un estudio posterior tampoco se halló una relación entre las respuestas hormonales y el resultado de un partido de baloncesto, aunque sí entre factores psicológicos y T. Concretamente, la atribución externa y la satisfacción personal predecían los niveles de T tras el partido (González-Bono y cols., 2000).

Todos los estudios descritos en este apartado tienen como denominador común que durante la competición hay un esfuerzo físico que debe ser controlado, ya que puede afectar a la respuesta hormonal. Otra estrategia de investigación que se ha utilizado para eliminar este efecto y aislar la respuesta endocrina a la competición per se ha sido la competición sin esfuerzo físico, donde los cambios se pudiesen atribuir al efecto de la competición. Así, se midió la respuesta de la T en dos competiciones de ajedrez. En la primera de ellas, encontraron que, inmediatamente antes del torneo y a la mañana siguiente, los ganadores mostraban mayores niveles y cambios de T que los perdedores, mientras que los niveles de los perdedores eran mayores el día anterior a la competición, existiendo una respuesta anticipatoria a la misma. En el segundo torneo de ajedrez, los niveles de T de los ganadores eran mayores que, los niveles de los perdedores, pero sólo a partir de la segunda semana, siendo significativas las diferencias a partir de la sexta semana. Este resultado fue interpretado por los autores como un aumento de T en función del ascenso en la jerarquía (Mazur y cols., 1992).

En definitiva, en los estudios existentes, realizados con hombres y con competiciones reales, con o sin esfuerzo físico, no hay unanimidad en los resultados. Algunos trabajos han mostrado diferencias en función del resultado mientras que otros no las han observado, hallándose, incluso, diferencias en sentido contrario a las formuladas por la Hipótesis Biosocial del Estatus. Sin embargo, existe un acuerdo respecto a la necesidad de analizar nuevas variables que ayuden a explicar la variabilidad en los resultados, tales como el estado de ánimo, la contribución personal al resultado, las expectativas de éxito, la categoría deportiva o la importancia de la competición. Estos aspectos serán desarrollados más adelante cuando tratemos los factores psicológicos relacionados con la respuesta a la competición.

Con respecto a los estudios llevados a cabo en mujeres, hay que resaltar que son muy escasas las investigaciones que han analizado cómo influye la T en la competición real o en las tareas competitivas de laboratorio. Por ello, hay un vacío en la literatura científica acerca de cuáles son las respuestas psicobiológicas de las mujeres a estresores competitivos, integrando respuestas endocrinas, fisiológicas y características de personalidad, con escasos estudios publicados. Bateup y cols. (2002) evaluaron la respuesta psicobiológica a la competición real en un equipo de rugby femenino, mientras que Mazur y cols. (1997) y Van Anders y Watson (2007) lo hicieron en una situación de laboratorio con hombres y mujeres. Costa (2005) analizó de nuevo la respuesta hormonal a la competición social en el laboratorio, pero solamente en mujeres. Finalmente, Kivlighan y cols. (2005 y 2006) realizaron varios estudios complementando los anteriores, ya que utilizaron una competición real (remoergometría competitiva) comparando hombres y mujeres, principiantes y experimentados. Sin embargo, no evaluaron el efecto del resultado, sino la ejecución de cada individuo. A continuación, pasamos a describir estos estudios, destacando los resultados más relevantes observados en el caso de las mujeres.

Mazur y cols. (1997) no observaron diferencias entre ganadoras y perdedoras para la T ni para el cortisol, mostrando ambas hormonas un descenso a lo largo de la sesión experimental. Relacionándolo con los factores psicológicos, hallaron una correlación entre el éxito y el estado de ánimo, ya que las ganadoras tuvieron mejor estado de ánimo que las perdedoras. Por otro lado, Bateup y cols. (2002) recogieron muestras de saliva para T y cortisol en cinco partidos de liga. Hallaron un incremento de la T antes del partido y después del mismo con respecto a la línea base, mientras que en cortisol sólo hallaron un incremento entre la línea base y los niveles tras el partido. Estos aumentos en T no estaban relacionados con ganar o perder, ni con la evaluación de la ejecución personal, mientras que los cambios en cortisol estaban relacionados con el resultado, ya que las ganadoras mostraron menores niveles que las perdedoras.

Posteriormente, se indicó que las respuestas hormonales variaban en función del género y la experiencia previa (Kivlighan y cols., 2005). Concretamente, cuanto mayor era la respuesta anticipatoria de la T, peor era la ejecución, tanto para hombres como

para mujeres experimentadas (mientras que esta relación no apareció en mujeres novatas). En respuesta a la competición (remoergometría competitiva), los hombres mostraron un aumento en T, mientras que las mujeres bajaron sus niveles a lo largo de la misma. Tras la competición, los sujetos con menores niveles de T fueron los que obtuvieron mejor ejecución, a excepción del grupo de mujeres veteranas. Con respecto al cortisol, todos los sujetos mostraron respuestas anticipatorias, aunque fueron mayores en los novatos, en comparación con los veteranos. Estos niveles aumentaron durante la competición, pero, tras ella, los niveles de cortisol comenzaron a bajar en los hombres, mientras que en las mujeres no se dio esta disminución. En un estudio posterior se observó que existía un aumento de la alfa-amilasa (indicador de actividad del Sistema Adreno Medular) tras la remoergometría competitiva (Kivlighan y Granger, 2006).

Mazur y cols. (1997) sugirieron que el patrón de la T en la competición es distinto para hombres y mujeres, aunque las mujeres podrían no haber percibido que estaban compitiendo y que el paralelismo en la evolución de la T y el cortisol se explicase en función de sus diferencias endocrinas: en las mujeres, ambas hormonas provienen fundamentalmente de la corteza adrenal, a diferencia de los hombres. En este sentido, Bateup y cols. (2002) avanzaron un paso más en sus justificaciones, e intentaron resumir las principales similitudes y diferencias en la relación «competición-hormonas» observadas en hombres y mujeres. Así, concluyeron que tanto hombres como mujeres muestran un aumento anticipatorio de la T relacionado con la ejecución, aunque difieren en que el incremento en los hombres está modulado por la magnitud de la amenaza que supone el oponente. En segundo lugar, ambos comparten un aumento precompetitivo del C, aunque no está clara su relación con la ejecución. En hombres, depende de su historial de experiencia, ya que los competidores más experimentados presentan menos elevación de cortisol, mientras que en mujeres no se ha encontrado esta relación. Finalmente, ambos difieren en la respuesta hormonal en función del resultado. En general, los hombres ganadores experimentan un aumento en T y los perdedores disminuyen los niveles, mientras que ellas experimentan un aumento en la T que no ha podido relacionarse con el resultado o las autoevaluaciones de ejecución. Con respecto al cortisol, las mujeres ganadoras tienen menores niveles de esta hormona, resultado no encontrado en hombres. En línea con esta hipótesis, un reciente estudio ha indicado que las mujeres con un rostro con apariencia más dominante tienden a presentar menor estrés, que a su vez se relacionaría con menores niveles de cortisol. Por tanto, esta característica fisionómica podría ser tenida en cuenta a la hora de valorar los correlatos endocrinos en mujeres (González-Santoyo y cols., 2015). Finalmente, destacan que los deportes de equipo y la vinculación entre las jugadoras constituyen elementos importantes en la respuesta psicobiológica al estrés.

En resumen, cuando se estudia la competición como contexto apropiado para la investigación de las relaciones de estatus con las variables psicobiológicas, se puede concluir que existe un patrón complejo para las respuestas al estrés competitivo, con

potenciales diferencias de género (Kivlighan y cols., 2005 y 2006). Además, algunos de sus resultados contradicen las anteriores investigaciones y las complementan con la utilización de marcadores para el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Según estos autores, debería revisarse la Hipótesis Biosocial del Estatus de Mazur (1985), así como complementarla con otras existentes, tales como la Teoría de *tend and befriend*, de Taylor y cols. (2000). Por otro lado, en los estudios de competición se le ha dado poca importancia a la respuesta cardiovascular, por lo que hay poca literatura científica sobre este aspecto.

## **4.2. Competición de laboratorio**

A pesar de que el contexto deportivo permite tener un importante grado de estandarización, además de validez ecológica, es en el laboratorio donde realmente se tiene un mayor control sobre diversas variables y donde pueden realizarse mayor número de mediciones. En la primera publicación sobre la respuesta hormonal a la competición en humanos, se incluyó un estudio sobre una situación donde los sujetos ganaban o perdían por azar en un juego de lotería, sin la intervención del esfuerzo o mérito, y no se observaron diferencias en la T entre ganadores y perdedores. A partir de estos resultados, y en comparación con lo encontrado en partidos de tenis, los autores interpretaron que es en las situaciones de competición que elevan el estatus e implican mérito donde se produciría un incremento de la T (Mazur y Lamb, 1980).

En este sentido, Gladue y cols. (1989) enfrentaron a 39 sujetos a una tarea de tiempo de reacción manipulada por el experimentador, diciéndoles que competían con un compañero. Algunos ganaron por un 52 por 100 de respuestas, mientras que otros lo hicieron por un 80 por 100. Obtuvieron muestras para la T y el cortisol antes, durante y después de la competición, y, además, evaluaron el estado de ánimo antes y después de la misma. Se obtuvieron mayores niveles de T en ganadores, en comparación con perdedores, a lo largo de toda la tarea. Por otro lado, el cortisol aumentó durante la competición y disminuyó al finalizar la misma, aunque no encontraron diferencias en función del resultado. Los niveles de T aumentaron sin actividad física, por lo que llegaron a la conclusión de que ganar es un elemento clave en los cambios que se producen en la competición, siendo más importante el resultado que la manera por la que se ha llegado al mismo. Además, los perdedores mostraron mayores puntuaciones en la subescala de depresión, volviendo a resaltarse la importancia del estado de ánimo en la respuesta psicobiológica a la competición.

En un estudio donde se utilizó una tarea de azar consistente en lanzar monedas, se midieron los niveles de T y cortisol antes, durante y después de la tarea en 28 hombres. Se observaron mayores niveles de T en los ganadores tras la competición, aunque no fueron estadísticamente significativos, mientras que el cortisol no mostró diferencias en función del resultado. Además, los ganadores experimentaron menores puntuaciones en

depresión. En un segundo experimento similar, con 101 sujetos, se volvieron a encontrar mayores niveles de T en el grupo de los ganadores, en comparación con los perdedores y con un grupo neutro. El cortisol tampoco experimentó variaciones en función del resultado. Por tanto, se concluyó que ganar puede influir en los niveles de T, independientemente del esfuerzo, físico o no, por obtener el resultado (McCaul y cols., 1992). Otra investigación utilizó una tarea competitiva informatizada contra un confederado para analizar las situaciones de ganar (estrés positivo), perder (estrés negativo) o no competir, para, después, realizar una tarea de atención selectiva y de memoria de reconocimiento, suponiendo que el estrés de competir provocaría cambios en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA) similares a otros estresores. La condición de estrés alteró el estado de ánimo, siendo éste más positivo en los ganadores que en los perdedores, aunque no observaron cambios en los niveles de cortisol (Ellenbogen y cols., 2002).

El único estudio que realmente ha analizado el papel de la competición de laboratorio y sus consecuencias hormonales en hombres y mujeres es el de Mazur y cols. (1997), cuya metodología ya hemos descrito en el apartado anterior. Los resultados del mismo mostraron que los hombres obtuvieron una respuesta de la T anticipatoria a la competición, mientras que las mujeres no, aunque tampoco encontraron diferencias entre ganadores y perdedores para la T ni para el cortisol. Recientemente, van Anders y Watson (2007) han realizado una investigación en la que relacionaron el efecto de la T con el resultado de una competición de laboratorio (tarea informatizada), observando que cuando los sujetos perdían y el resultado dependía de su propia habilidad, había una disminución de T. Sin embargo, aunque perdiesen, si no dependía de ellos, la T no disminuía en gran medida. Según concluyeron, sería el reconocimiento externo, más que el resultado en sí mismo, la variable que más contribuiría a los cambios en T. Por otro lado, en mujeres observaron un complejo patrón de cambios en T, ya que, tanto las ganadoras como las perdedoras, mostraron una ligera disminución en esta hormona, sin diferencias significativas entre ellas. A la vista de los resultados obtenidos, concluyeron que ni la habilidad ni el resultado por separado eran suficientes para producir cambios en T.

En otro trabajo, se halló un patrón psicobiológico distinto en competición de laboratorio en mujeres en función del resultado. Éste se caracterizó por aumentos de la T, la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial sistólica (PAS) y el estado de ánimo positivo en ganadoras, así como atribuciones a la suerte y percepciones de mayor eficacia y menor frustración. Las perdedoras mostraron menores respuestas cardiovasculares que las ganadoras, y no tuvieron respuesta de la T, ni cambios en el estado de ánimo (Costa, 2005; Costa y Salvador, 2012).

Las fluctuaciones en los niveles endógenos de T durante un paradigma de laboratorio de competición afectan a la percepción que tendrían los contendientes sobre las expresiones faciales ajenas. De hecho, el incremento de la T en la competición,

exclusivamente en hombres, se relacionó con un descenso en la confianza ante expresiones faciales con una valencia neutra. Por tanto, los cambios psicobiológicos que se producen en la competición influyen en el comportamiento posterior (Carré y cols., 2014).

Podemos concluir que en situaciones de competición de laboratorio hay un patrón de respuesta de la T y el cortisol, tanto en hombres como en mujeres. Además, consideramos que en el estudio de la competición es importante medir las respuestas del SNA, como ya han destacado Kivlighan y Granger (2006), como complemento a las hormonales y psicológicas. A continuación, vamos a detallar los resultados de las investigaciones que analizan el papel del SNA en situaciones competitivas, en concreto de las respuestas cardiovasculares, que han sido las mayoritariamente analizadas.

### **4.3. Respuestas cardiovasculares a la competición**

Tal y como se ha comentado previamente, las respuestas cardiovasculares no han sido estudiadas en competición en contextos reales. Sin embargo, sí se han realizado estudios en laboratorio, considerándose que, en situaciones competitivas, se requiere la activación cardiovascular y, además, que la competitividad puede ser un factor importante en la etiología de los trastornos cardiovasculares (Manuck, 1994; Obrist, 1981; Newton, 2009). A pesar de ello, es sorprendente los pocos estudios publicados sobre el impacto cardiovascular del estrés competitivo (Harrison y cols., 2001). En este sentido, las investigaciones llevadas a cabo han mostrado que las tareas con elementos competitivos provocan aumentos en FC y PA, junto con una disminución en el período de preeyección (PEP), el cual se considera un marcador de contractilidad miocárdial y, en definitiva, un índice de incremento beta-adrenérgico en el corazón (Sherwood y cols., 1989). En tareas de razonamiento gramatical, se ha descrito un aumento de la FC y mejor ejecución cuando se decía a los sujetos que iban a ser comparados con otros. Con una tarea de tiempo de reacción bajo situaciones competitivas (contra otro) y no competitivas (solos), se han descrito un aumento de la FC durante la tarea y la recuperación, así como mejor ejecución en la situación competitiva (Beh, 1998).

Por otro lado, Ricarte y cols. (2001) analizaron la respuesta cardiovascular de hombres y mujeres ante una tarea competitiva grupal, encontrando una evolución distinta en la FC en función del resultado. Los ganadores presentaron un aumento durante la competición y una disminución tras la misma, una vez conocieron que habían ganado. Por el contrario, los perdedores mostraron un descenso de la FC durante la tarea, pero no se produjo una disminución tras conocer el resultado. Además, los ganadores hacían atribuciones más internas (con un mayor control de la situación). En cuanto a la PA, no se observaron diferencias en función del resultado.

Cuando se ha evaluado la respuesta a la competición en hombres y mujeres, utilizando una competición con coches de carreras de juguete (*Scalextric*, Hornby

*Hobbies Ltd.*), una tarea cooperativa y otra solos (en todas las condiciones los sujetos recibían un refuerzo económico si conseguían un objetivo), se ha encontrado que la situación competitiva provocó mayores incrementos en FC y en PA, así como menor latencia en el PEP. Por tanto, el patrón cardiovascular en respuesta a la competición era indicativo de conducción beta-adrenérgica, mientras que la condición de cooperación no mostró efectos sobre la actividad CV, y la realización de la tarea solos afectó a la actividad CV, pero en menor medida y consistencia que la condición competitiva (Harrison y cols., 2001). En una tarea similar, donde los sujetos realizaron una carrera solos (sesión control) y tres carreras contra un experimentador (sesión competitiva), se encontró que, en esta última situación, los sujetos tuvieron mayores respuestas de la PA sistólica y la FC y menores del PEP, en comparación con la línea base y la carrera solos. Estos resultados refuerzan la existencia de un incremento beta-adrenérgico de activación cardíaca en situaciones competitivas (Van Zanten y cols., 2002).

Tras la realización de un estudio en el que un grupo de mujeres tenían que buscar una letra incluida en una sábana de letras con un incentivo económico asociado a su ejecución, se ha sugerido que el esfuerzo realizado se relaciona con las respuestas de la FC y la PAS; sin embargo, no se encontraron diferencias en la Presión Arterial Diastólica (PAD) ni variación en la ejecución real en función del incentivo (Wright y cols., 2002). Por otro lado, en una tarea competitiva de tiempo de reacción y en otra tarea de resolución de problemas, bajo condiciones de hostigamiento, frustración, hostigamiento más frustración o control, se ha observado una mayor reactividad cardiovascular en la tarea competitiva (en PAS, PAD y en amplitud de volumen de pulso). Estas diferencias se han atribuido a la influencia de mecanismos alfa y beta-adrenérgicos (García-León y cols., 2003), en contraposición con lo hipotetizado en otros estudios, donde la respuesta CV a tareas competitivas de afrontamiento activo están caracterizadas por factores CV beta-adrenérgicos (Obrist, 1981; Harrison y cols., 2001).

Por último, en otros estudios se han analizado respuestas psicológicas ante tareas competitivas de diversa naturaleza, pero sin mediciones fisiológicas. Peretti (1971) empleó una versión del Stroop en hombres y mujeres, en situaciones competitivas (se les decía que tenían que competir contra el resto de participantes para sacar la mejor puntuación) y no competitivas. Las mujeres respondían más rápido bajo condiciones competitivas, mientras que en los hombres no había diferencias en ejecución. Se concluyó que las mujeres se sentirían más ansiosas ante la situación competitiva y, por tanto, aumentarían su vigilancia y ejecución. En otro trabajo, se utilizaron situaciones competitivas (los sujetos eran informados de que su ejecución se compararía con contrincantes del género opuesto) y no competitivas, encontrando que los hombres en situación competitiva tenían peor ejecución en la tarea. Los autores concluyeron que ello podría ser debido a que los hombres en la situación competitiva protegerían su ego esforzándose menos, lo cual provocaría una merma en la ejecución. En otra tarea similar (emparejamiento de letras), no se hallaron diferencias entre hombres y mujeres en

ninguna situación experimental (Palmer y Folds-Bennett, 1998).

En definitiva, no hay unanimidad de resultados respecto al comportamiento de la T en competiciones estudiadas en laboratorio. En el caso del cortisol, tampoco hay consistencia de resultados, habiéndose descrito una respuesta anticipatoria y una respuesta a la competición en algunos estudios que no ha sido sustentada por otros. Por otro lado, los estudios de laboratorio introducen el sistema cardiovascular dentro de los parámetros a medir, sugiriendo que la PA, la FC y el PEP se ven afectados por el resultado, implicando por ello la activación alfa y beta adrenérgica. Además, los incrementos en T, en respuesta a distintos estresores en hombres, así como en la resistencia periférica total, podrían aumentar el riesgo de trastornos cardiovasculares (Girdler y cols., 1997). Sin embargo, el hecho de no haber resultados claros implica, tal y como ha sido sugerido por algunos autores, que existen otras variables que están modulando la respuesta psicobiológica a la competición, en concreto los factores psicológicos.

#### **4.4. Variables moduladoras: importancia de los factores psicológicos**

Debido a la inconsistencia encontrada en la respuesta de la T y el cortisol al resultado de la competición, se han intentado explicar esas diferencias a través de otros factores implicados, como el estado de ánimo (Booth y cols., 1989; Mazur y Lamb, 1980), el estatus operativizado como categoría deportiva (Salvador y cols., 1987 y 1990), el mérito personal (Mazur y Lamb, 1980), la motivación para ganar (Suay y cols., 1999) o la contribución personal y atribución del resultado final (González-Bono y cols., 1999, 2000; Serrano y cols. 2000) y la experiencia previa (Kivlighan y cols., 2005).

La mejora del humor o estado de ánimo positivo fue relacionada con el aumento de T en ganadores de partido de tenis (Booth y cols., 1989; Mazur y Lamb, 1980) al observarse que sólo los tres sujetos que se mostraban «eufóricos» presentaban incrementos, mientras que el cuarto, que no lo estaba, mostró disminuciones. La evaluación del resultado (ganar vs. perder) como consecuencia del propio esfuerzo sería otra variable relevante en la respuesta endocrina a la competición. Mazur y Lamb (1980) no encontraron cambios en T en ganadores y perdedores de un juego de lotería, a pesar de recibir un incentivo económico. Los sujetos no debieron de percibir el resultado como consecuencia de sus habilidades, sino del azar.

Otra variable moduladora importante ha sido la motivación. En concreto, Suay y cols. (1999) hallaron una relación positiva entre la motivación para ganar el combate y la T para la muestra total de judokas. Este resultado es especialmente sustancial, pues pone de manifiesto que la importancia que el sujeto da a la situación influye en los niveles endocrinos, tanto en situaciones de competición deportiva (Salvador y cols., 1987) como de competición sin esfuerzo físico (Mazur y cols., 1992). De hecho, la competición funciona como un estresor que provoca una mejora de la ejecución cognitiva y física



hasta ciertos niveles, a partir de los cuales la ejecución queda perjudicada (Bird y Cripe, 1986). Además, la implicación en tareas competitivas funciona también como estresor, ya que el estrés de la situación depende de la percepción del sujeto, que, a su vez, correlaciona con aumentos en la FC, y ejerciendo un efecto positivo sobre la ejecución (Beh, 1998).

La ansiedad rasgo también ha demostrado ser una variable importante en la relación de las hormonas con los comportamientos dominantes en mujeres durante la fase folicular. De hecho, las mujeres más dominantes se caracterizan por una ansiedad rasgo media-alta, siendo esta relación moderada por bajos niveles de estradiol y una baja ratio estradiol/T (Ziomkiewicz y cols., 2015).

Un estudio con un paradigma de laboratorio de competición halló que los niveles de T de los participantes se incrementaron en la medida en que la percepción de autoeficacia del oponente fue mayor, pero no en relación con la suya propia. Además, los perdedores experimentaron mayores incrementos en los niveles de T cuando los oponentes atribuyeron una escasa importancia a la competición. Por tanto, las atribuciones del oponente resultan relevantes a la hora de valorar la respuesta endocrina en situaciones de competición (Van der Meij y cols., 2010).

## **5. MODELO INTEGRADOR: PATRÓN DE AFRONTAMIENTO ANTE LA SITUACIÓN**

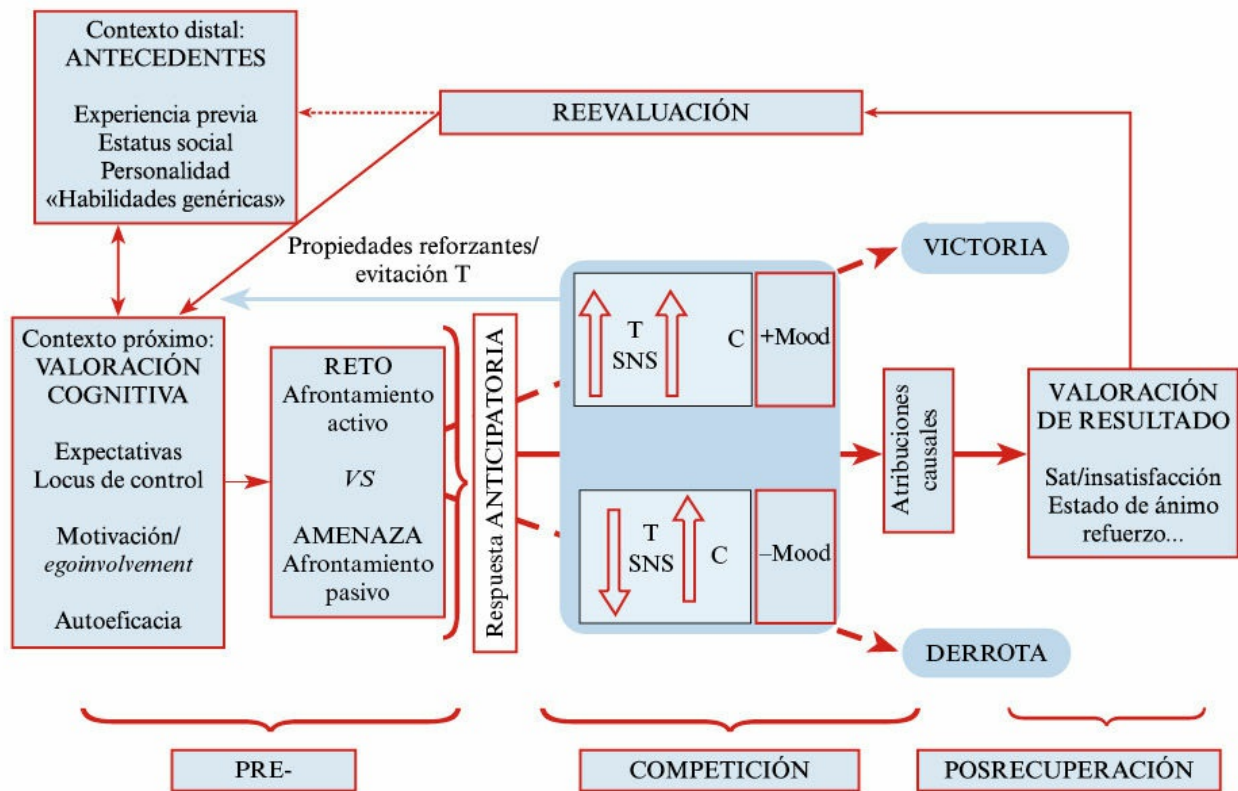
Ante la insuficiencia mostrada por la Hipótesis Biosocial del Status para explicar la respuesta endocrina humana a la competición (y bajo la cual se han realizado la mayor parte de los estudios), se ha propuesto un modelo integrador que defiende la necesidad de incluir esta temática en el contexto del estrés social. Esta aproximación destaca la importancia de la valoración e interpretación cognitiva que hace el sujeto de la situación, así como otra serie de factores experienciales y situacionales que la investigación ha puesto de manifiesto. Este modelo pretende integrar los principales resultados de la investigación sobre competición humana (Salvador, 2005; Salvador y Costa, 2009).

El modelo también se basa en los resultados procedentes de la investigación animal sobre la conducta agonística/competitiva. Esta investigación ha mostrado que el afrontamiento activo está relacionado con una baja actividad y reactividad del eje HHA, una alta reactividad del sistema nervioso simpático (SNS) y de la T y, una baja reactividad del Sistema Nervioso Parasimpático (SNPS). Por el contrario, el afrontamiento pasivo se ha caracterizado por una actividad normal del eje HHA, pero una alta reactividad del mismo, una baja actividad del SNS y de la T, y una alta reactividad del SNPS (Koolhaas y cols., 1999). Los patrones neuroendocrinos para la respuesta de lucha que implica esfuerzo físico supondrían un incremento en PA, FC, y T, y una ausencia de respuesta del cortisol. La respuesta de huida (también con esfuerzo) se caracterizaría por aumentos en PA, FC y cortisol, aunque menores en comparación con

la respuesta de lucha. La respuesta de alegría o euforia, acompañada de percepción de control y apoyo social, se caracterizaría por disminuciones en ACTH, cortisol e incrementos de T (Henry, 1986). En seres humanos, la investigación se ha centrado en el estudio de las respuestas hormonales o cardiovasculares, siendo necesarios más estudios que investiguen la respuesta psicológica, autonómica y endocrina a la competición, como el estudio de Costa (2005).

Salvador y Costa (2009) han reevaluado los datos existentes sobre la respuesta a la competición humana, considerándolos como parte de la respuesta de afrontamiento al estrés generado por la propia competición (figura 13.2). Por tanto, no se trataría de relacionar aumentos o disminuciones de T con victoria o derrota, sino, desde una perspectiva más amplia, integrar las respuestas hormonales en un modelo general de respuestas a la competición. Este modelo destaca el papel de la valoración, consciente o no, que hace el individuo de si percibe la situación como importante, piensa que depende de sí mismo y que tiene recursos para controlarla; si es así, entonces, es más probable que utilice estrategias de afrontamiento activo, correspondiéndose con incrementos de T, de la actividad del SNS y estado de ánimo positivo, así como con disminuciones en el cortisol, aunque puede haber una respuesta anticipatoria de esta hormona ante el esfuerzo a realizar. En conjunto, este tipo de pensamientos/emociones y los cambios fisiológicos aumentarían las probabilidades de victoria. Por el contrario, un patrón de afrontamiento pasivo se caracterizaría por aumentos en cortisol y en estado de ánimo negativo, con activación insuficiente de T y del SNS, aumentando las probabilidades de derrota.

En resumen, desde las primeras investigaciones en animales hasta las llevadas a cabo en humanos en laboratorio en contextos controlados, el estudio de la dominancia y conducta competitiva ha pasado por diversas fases que han ido acotando el campo hasta alcanzar diversos contextos donde los resultados ofrecen una mayor fiabilidad. Aun así, como se ha puesto de manifiesto a lo largo de todo el capítulo, los resultados están lejos de ser concluyentes, siendo necesario considerar una serie de variables moduladoras/mediadoras para explicar dichas divergencias. Por ello, la respuesta neuroendocrina a la competición (como contexto controlado donde estudiar dominancia) estaría modulada por factores como el estado de ánimo, la categoría deportiva, la motivación del sujeto o el propio esfuerzo, y, probablemente, el género. La Hipótesis Biosocial de Status propuesta en los años ochenta ha resultado insuficiente para explicar el comportamiento competitivo y la dominancia en nuestra especie. No es el hecho de ganar o perder lo que determina la respuesta hormonal, más bien, al contrario: la valoración de la situación por parte del sujeto determinará un tipo de afrontamiento que se caracterizará por una determinada respuesta neuroendocrina, lo que contribuirá al resultado obtenido (Salvador, 2005; Salvador y Costa, 2009).



T = Testosterona.  
 C = Cortisol.  
 SNS = Sistema Nervioso Simpático.  
 Mood = Estado de ánimo.

Figura 13.2.—Respuesta hormonal a la competición (Salvador, 2005).

En contraposición a la competición, la cooperación es una conducta social cuyo objetivo principal consiste en aumentar la probabilidad de alcanzar un propósito o una meta común mediante la colaboración entre los miembros de un grupo. A pesar de la importancia de este tipo de estrategia para la supervivencia de la especie, la mayor parte de las investigaciones llevadas a cabo en humanos se han centrado en los correlatos psicobiológicos de la competición. Además, la mayor parte de las investigaciones realizadas con tareas cooperativas lo han hecho desde una perspectiva de tipo social, empleando tareas como los juegos de juicios éticos o dilemas morales, entre los que se encuentran el dilema del prisionero, los juegos de ultimátum y el efecto del castigo (Burton-Chellew y West, 2012; Velez y cols., 2012). En cualquier caso, los escasos estudios realizados han descrito cambios hormonales (cortisol), psicofisiológicos (actividad cardíaca y electrodérmica) y psicológicos (ansiedad, ira y estado de ánimo) al cooperar en la realización de una tarea en el laboratorio (De Andrés y cols., 2011; Harrison y cols., 2001; Moya-Albiol y cols., 2013), estando dichos cambios modulados por diversas variables. Es importante destacar el efecto que tiene tanto el resultado

obtenido como la valoración que se hace de él. Además, una variable que parece ser relevante tanto en los parámetros hormonales como en los psicofisiológicos y los psicológicos es el género de los participantes. Sin embargo, el escaso número de investigaciones llevadas a cabo con la cooperación limita la validez externa de los resultados y la elaboración de un mapa conceptual que explique las interrelaciones entre las distintas variables. Por todo ello, sería interesante que las futuras investigaciones intentasen replicar los resultados implementando las posibles carencias y limitaciones de los estudios previos. Los resultados de estos estudios podrían hacerse extensibles a diversas situaciones en las que la negociación, la mediación y las estrategias cooperativas son relevantes para la toma de decisiones y/o resolución de conflictos. Además, las investigaciones futuras también tendrían que valorar el efecto que tendrían los niveles de hostilidad y violencia de las personas a la hora de participar en programas de cooperación y si esto podría redundar en reducir dichos niveles e incluso desarrollar habilidades sociales deseables en las poblaciones violentas. De este modo, se podrían desarrollar programas de prevención de la violencia.

---

## REFERENCIAS

- Archer, J. (1991). The influence of testosterone on human aggression. *British Journal of Psychology*, 82, 1-28.
- Archer, J. (2006). Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 319-345.
- Bateup, H. S., Booth, A., Shirtcliff, E. A. y Granger, D. A. (2002). Testosterone, cortisol and women's competition. *Evolution and Human Behavior*, 23, 181-92.
- Baucom, D. H., Besh, P. K. y Callahan, S. (1985). Relation between testosterone concentration, sex role identity and personality among females. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48(5), 1218-1226.
- Bernstein, J. S., Gordon, T. P. y Rose, R. M. (1983). The interaction of hormones, behaviour, and social context in nonhuman primates. En B. B. Svare (ed.). *Hormones and Aggressive Behavior* (pp. 535-561). Nueva York: Plenum Press.
- Bird, A. M. y Cripe, M. S. (1986). *Psychology and Sport Behaviour*. Nueva York: Times-Mirror-Mosby.
- Booth, A., Shelley, G., Mazur, A., Tharp, G. y Kittok, R. (1989). Testosterone, and winning and losing in human competition. *Hormones and Behavior*, 23, 556-571.
- Burton-Chellew, M. N. y West, S. A. (2012). Pseudo-competition among groups increases cooperation in a public goods game. *Animal Behaviour*, 84, 947-952.
- Campbell, B. C., O'Rourke, M. T. y Rabow, M. W. (1988). Pulsatile response of salivary testosterone and cortisol to aggressive competition in young males. 57th Annual Meeting of the AAPA. Kansas City.
- Cannon, W. B. (1932). *The wisdom of the body*. Nueva York: Norton.
- Carré, J. M., Baird-Rowe, C. D. y Hariri, A. R. (2014). Testosterone responses to competition predict decreased trust ratings of emotionally neutral faces. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 79-83.
- Carré, J. M. y Mehta, P. H. (2011). Importance of considering testosterone-cortisol interactions in predicting human aggression and dominance. *Aggressive Behavior*, 37(6), 489-491.
- Cashdan, E. (1995). Hormones, sex, and status in women. *Hormones and Behavior*, 29, 354-366.
- Cashdan, E. (1998). Are men more competitive than women? *British Journal of Social Psychology*, 37, 213-229.
- Cashdan, E. (2003). Hormones and competitive aggression in women. *Aggressive Behavior*, 29, 107-115.
- Christiansen, K. y Knussmann, R. (1987). Androgen levels and components of aggressive behavior in men. *Hormones and Behavior*, 21, 170-180.
- Constantino, J. M. (1998). Dominance and aggression over the life course: Timing and direction of causal influences. Comentario en: Mazur, A. y Booth, A. Testosterone and dominance in men. *Behavioral and Brain Sciences*, 21, 353-397.

- Costa, R. (2005). *Estudio de la respuesta psicológica, electrofisiológica y hormonal ante una tarea atencional y competitiva*. Tesis doctoral. Valencia: Universitat de València.
- Costa, R. y Salvador, A. (2012). Associations between success and failure in a face-to-face competition and psychobiological parameters in young women. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(11), 1780-1790.
- Dabbs, J. M. (1992). Testosterone and occupational achievement. *Social Forces*, *70*, 813-824.
- Daly, M. y Wilson, M. (1983). *Sex, Evolution and Behavior* (2.<sup>a</sup> ed.), Boston, MA: Willard Grant.
- Darwin, C. (1859). *On the origin of the species by means of natural selection, or, the preservation of favoured races in the struggle for life*. Londres: John Murray.
- De Andrés García, S., González-Bono, E., Sariñana-González, P., Sanchis-Calatayud, M. V., Romero-Martínez, A. y Moya Albiol, L. (2011). La valoración del resultado modula la respuesta del cortisol a una tarea cooperativa de laboratorio en mujeres. *Psicothema*, *23*(2), 196-202.
- Denson, T. F., Mehta, P. H. y Ho Tan, D. (2013). Endogenous testosterone and cortisol jointly influence reactive aggression in women. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(3), 416-424.
- Elias, M. (1981). Serum cortisol, testosterone and testosterone-binding globulin responses to competitive fighting in human males. *Aggressive Behavior*, *7*, 215-224.
- Ellenbogen, M. A., Schwartzman, A. E., Stewart, J. y Walker, C. D. (2002). Stress and selective attention: The interplay of mood, cortisol levels, and emotional information processing. *Psychophysiology*, *39*, 723-732.
- Evans, J. F. (1971). Social facilitation in a competitive situation. *Canadian Journal of Behavioural Science*, *3*, 276-281.
- Evans, J. F. (1972). Resting heart rate and effects of an incentive. *Psychonomic Science*, *26*, 99-100.
- Filaire, E., Maso, F., Sagnol, M., Ferrand, C. y Lac, G. (2001). Anxiety, hormonal responses, and coping during a judo competition. *Aggressive Behavior*, *27*, 55-63.
- García-León, A., Reyes del Paso, G. A., Robles, H. y Vila, J. (2003). Relative effects of harassment, frustration, and task characteristics on cardiovascular reactivity. *International Journal of Psychophysiology*, *47*, 159-173.
- Girdler, S. S., Jamner, L. D. y Shapiro, D. (1997). Hostility, testosterone, and vascular reactivity to stress: Effects of sex. *International Journal of Behavioral Medicine*, *4*(3), 242-263.
- Gladue, B. A., Boechler, M. y McCaul, K. D. (1989). Hormonal response to competition in human males. *Aggressive Behavior*, *15*, 409-422.
- González-Bono, E., Salvador, A., Ricarte, J., Serrano, M. A. y Arnedo, M. T. (2000). Testosterone and attribution of successful competition. *Aggressive Behavior*, *26*, 235-240.
- González-Bono, E., Salvador, A., Serrano, M. A. y Ricarte, J. (1999). Testosterone, cortisol and mood in sports team competition. *Hormones and Behavior*, *35*, 55-62.
- Gonzalez-Santoyo, I., Wheatley, J. R., Welling, L. L., Cárdenas, R. A., Jiménez-Trejo, F., Dawood, K. y Puts, D. A. (2015). The face of female dominance: Women with dominant faces have lower cortisol. *Hormones and Behavior*, *71*, 16-21.
- Grant, V. J. y France, J. T. (2001). Dominance and testosterone in women. *Biological Psychology*, *58*, 41-47.
- Harrison, L. K., Denning, S., Easton, H. L., Hall, J. C., Burns, V. E., Ring, C. y Carroll, D. (2001). The effects of competition and competitiveness on cardiovascular activity. *Psychophysiology*, *38*, 601-606.
- Henry, J. P., Steven, P. M. y Ely, D. (1986). Psychosocial hypertension and the defense and defeat reactions. *Journal of Hypertension*, *4*, 687-697.
- Kivlighan, K. T. y Granger, D. A. (2006). Salivary alpha-amylase response to competition: Relation to gender, previous experience, and attitudes. *Psychoneuroendocrinology*, *31*, 703-714.
- Kivlighan, K. T., Granger, D. A. y Booth, A. (2005). Gender differences in testosterone and cortisol response to competition. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 58-71.
- Koolhaas, J. M., Korte, S. M., De Boer, S. F., Van der Vegt, B. J., Van Reenen, C. G., Hopster, H., ... Blokhuis, H. J. (1999). Coping styles in animals: Current status in behavior and stress-physiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *23*, 925-935.
- Manuck, S. B. (1994). Cardiovascular reactivity and cardiovascular disease: «Once more unto the breach». *International Journal of Behavioral Medicine*, *1*, 4-31.
- Mazur, A. (1985). A biosocial model of status in face-to-face primate groups. *Social Forces*, *64*, 377-402.
- Mazur, A. y Booth, A. (1998). Testosterone and dominance in men. *Behavioral Brain Science*, *21*, 353-397.
- Mazur, A. y Lamb, T. A. (1980). Testosterone, status and mood in human males. *Hormones and Behavior*, *14*, 236-246.
- Mazur, A., Booth, A. y Dabbs, J. M. (1992). Testosterone and chess competition. *Social Psychology Quarterly*, *55*, 70-77.
- Mazur, A., Susman, E. J. y Edelbrock, S. (1997). Sex difference in testosterone response to a video game contest. *Evolution and Human Behavior*, *18*, 317-326.

- McCaul, K. D., Gladue, B. A. y Joppa, M. (1992). Winning, losing, mood and testosterone. *Hormones and Behavior*, 26, 486-504.
- McGlinn, R. P. (1981). Effects of competition in concept attainment: Rivalry, coaction and problem difficulty. *Journal of Social Psychology*, 114, 187-197.
- Mealey (1998). Testosterone-aggression relationship: an exemplar of interactionism. Comentario en Mazur, A. y Booth, A. Testosterone and dominance in men. *Behavioral and Brain Sciences*, 21, 353-397.
- Mehta, P. H. y Josephs, R. A. (2010). Testosterone and cortisol jointly regulate dominance: evidence for a dual-hormone hypothesis. *Hormones and Behavior*, 58(5), 898-906.
- Mehta, P. H., Welker, K. M., Zilioli, S. y Carré, J. M. (2015). Testosterone and cortisol jointly modulate risk-taking. *Psychoneuroendocrinology*, 56, 88-99.
- Montoya, E. R., Terburg, D., Bos, P. A. y Van Honk, J. (2012). Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motivation and Emotion*, 36(1), 65-73.
- Moya-Albiol, L., De Andrés-García, S., Sanchis-Calatayud, M. V., Sariñana-González, P., Ruiz-Robledillo, N., Romero-Martínez, A. y González-Bono, E. (2013). Psychophysiological responses to cooperation: the role of outcome and gender. *International Journal of Psychology*, 48(4), 542-550.
- Newton, T. L. (2009). Cardiovascular functioning, personality, and the social world: the domain of hierarchical power. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 33, 145-159.
- Obrist, P. (1981). *Cardiovascular psychophysiology: A perspective*. Nueva York: Plenum Press.
- Palmer, D. L. y Folds-Bennet, T. (1998). Performance on two attention tasks as a function of sex and competition. *Perceptual and Motor Skills*, 86, 363-370.
- Peretti, P. (1971). Effects of noncompetitive, competitive instructions, and sex on performance in a color-word interference task. *Journal of Psychology*, 79, 67-70.
- Purifoy, F. y Koopmans, L. (1979). Androstenedione, T and Free-T concentrations in women of various occupations. *Social Biology*, 26, 179-188.
- Ricarte, J., Salvador, A., Costa, R., Torres, M. J. y Subirats, M. (2001). Heart rate and blood pressure responses to a competitive role-playing game. *Aggressive Behavior*, 27, 351-359.
- Rodríguez-Alarcón, G. y Salvador, A. (2003). Rewarding properties of testosterone and sensitization for the social status in male mice exposed to two social stress paradigms. *Trastornos Adictivos*, 5(2), 141.
- Rose, R. M., Berstein, I. S. y Gordon, T. P. (1975). Consequences of social conflict on plasma testosterone levels in rhesus monkeys. *Psychosomatic Medicine*, 37(1), 50-61.
- Rose, R. M., Dreuz, L. E., Holaday, J. W., Sulak, K. H. y Johnson, C. E. (1972). Diurnal variation of plasma testosterone and cortisol. *Journal of Endocrinology*, 54, 177-178.
- Salvador, A. (2005). Coping with competitive situations in humans. *Neuroscience and Biobehavioral reviews*, 29, 195-205.
- Salvador, A. y Costa, R. (2009). Coping with competition: neuroendocrine responses and cognitive variables. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 160-170.
- Salvador, A., Simón, V. y Suay, F. (1990). *Estudio de las relaciones entre variables hormonales y medidas de agresividad en jóvenes judokas*. Actas del II Congreso Nacional del Colegio Oficial de Psicólogos (pp. 43-48). Valencia.
- Salvador, A., Simón, V., Suay, F. y Llorens, L. (1987). Testosterone and cortisol responses to competitive fighting in human males: A pilot study. *Aggressive Behavior*, 13, 9-13.
- Salvador, A., Suay, F. y Cantón, E. (1990). *Efectos del resultado de una competición y de la categoría deportiva sobre los cambios en la testosterona y el cortisol séricos*. Actas del II Congreso Nacional del Colegio Oficial de Psicólogos, pp. 49-54.
- Sapolsky, R. M. (1986). Stress-induced elevation of testosterone concentrations in high ranking baboons: Role of catecholamine. *Endocrinology*, 118, 1630-1635.
- Schindler, G. L. (1979). Testosterone concentration, personality patterns, and occupational choice in women. *Dissertation Abstract International*, 40, 1411a. University Microfilms, 403.
- Selye, H. (1956). *The Stress of Life*. Nueva York: McGraw-Hill.
- Serrano, M. A., Salvador, A., González-Bono, E., Sanchis, C. y Suay, F. (2000). Hormonal responses to competition. *Psicothema*, 12, 440-444.
- Sherwood, A., Light, K. C. y Blumental, J. A. (1989). Effects of aerobic exercise training on hemodynamic responses during psychosocial stress in normotensive and borderline hypertensive Type A men: A preliminary report. *Psychosomatic Medicine*, 51, 123-136.
- Suay, F. (1993). *Respuestas hormonales a la agresión competitiva en seres humanos*. Tesis doctoral. Valencia: Universitat de València.
- Suay, F., Salvador, A., González-Bono, E., Sanchis, C., Martínez, M., Martínez-Sanchis, S., ... Montoro, J. B.



- (1999). Effects of competition and its outcome on serum testosterone, cortisol and prolactin. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 551-566.
- Suay, F., Salvador, A., González, E., Sanchis, C., Simón, V. M. y Montoro, J. B. (1996). Testosterona y evaluación de la conducta agresiva en jóvenes judokas. *Revista de psicología del deporte*, 9-10, 79-91.
- Taylor, S. E., Klein, L. C., Lewis, B. P., Gruenewald, T. L., Gurung, R. A. R. y Updegraff, J. A. (2000). Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychological Review*, 107(3), 411-429.
- Taylor, S. E., Lewis, B. P., Gruenewald, T. L., Gurung, R. A. R., Updegraff, J. A. y Klein, L. C. (2002). Sex differences in biobehavioral responses to threat: Reply to Geary and Flinn (2002). *Psychological Review*, 109(4), 751-754.
- Troisi, A. (2001). Gender differences in vulnerability to social stress. A darwinian perspective. *Physiology and Behavior*, 73, 443-449.
- Udry, R. y Talbert, L. (1988). Sex hormone effects on personality at puberty. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(2), 291-295.
- Van Anders, S. M. y Watson, N. V. (2006). Social Neuroendocrinology. Effects of Social Contexts and Behaviors on Sex Steroids in Humans. *Human Nature*, 17(2), 212-237.
- Van Anders, S. M. y Watson, N. V. (2007). Effects of ability- and chance-determined competition outcome on testosterone. *Physiology and Behavior*, 90, 634-642.
- Van der Meij, L., Buunk, A. P., Almela, M. y Salvador, A. (2010). Testosterone responses to competition: The opponent's psychological state makes it challenging. *Biological Psychology*, 84(2), 330-335.
- Van Egeren, L. F. (1979). Cardiovascular changes during social competition in a mixed-motive game. *Journal of Personality and Social Psychology*, 37(6), 858-864.
- Van Honk, J., Schutter, D. J., Hermans, E. J., Putman, P., Tuiten, A. y Koppeschaar, H. (2004). Testosterone shifts the balance between sensitivity for punishment and reward in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 937-943.
- Van Zanten, J. V., De Boer, D., Harrison, L. K., Ring, C., Carroll, D. y Willemsen, G. H. (2002). Effects of competitiveness on haemostatic and hemodynamic reactions to competition stress. *Psychosomatic Medicine*, 64, 128.
- Vélez, J., Mahood, C., Ewoldsen, D. R. y Moyer-Gusé, E. (2012). Ingroup versus outgroup conflict in the context of violent video game play: The effect of cooperation on increased helping and decreased aggression. *Communication Research*. doi: 10.1177/0093650212456202.
- Wingfield, J. C., Hegner, R. E., Dufty, A. M. y Ball, G. F. (1990). The challenge hypothesis: «theoretical implications» for patterns of testosterone secretion, mating systems, and breeding strategies. *American Naturalist*, 136, 829-846.
- Wright, R. A., Killebrew, K. y Pimpalpure, D. (2002). Cardiovascular incentive effects where a challenge is unfixed: Demonstrations involving social evaluation, evaluator status, and monetary reward. *Psychophysiology*, 39, 188-197.
- Zeichner, A., Parrott, D. J. y Frey, F. C. (2003). Gender differences in laboratory aggression under response choice conditions. *Aggressive Behavior*, 29, 95-106.
- Ziomkiewicz, A., Wichary, S., Gomula, A. y Pawlowski, B. (2015). Trait anxiety moderates the association between estradiol and dominance in women. *Physiology & Behavior*, 143, 97-103.
- Zilioli, S. y Watson, N. V. (2012). The hidden dimensions of the competition effect: basal cortisol and basal testosterone jointly predict changes in salivary testosterone after social victory in men. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1855-1865.
- Zilioli, S. y Watson, N. V. (2013). Winning isn't everything: mood and testosterone regulate the cortisol response in competition. *PLoS One*, 8(1), e52582.

# Genes, agresión y violencia\*

IRENE REBOLLO MESA  
TINCA POLDERMAN  
LUIS MOYA ALBIOL

## 1. INTRODUCCIÓN

En la última década ha habido avances muy rápidos en el campo de la genética neurocomportamental de la agresión provenientes de los estudios llevados a cabo en diversas especies animales, como por ejemplo, el pez cebrá, los roedores y los perros, y de las investigaciones en humanos. El objetivo de este capítulo es analizar y resumir de forma integradora las principales influencias genéticas relacionadas con la agresividad y la conducta violenta, fundamentalmente en humanos, aunque también se contemplan algunos aspectos relacionados con los trabajos en animales de laboratorio. A lo largo de este libro se ha ido haciendo referencia a los estudios genéticos en animales (principalmente a los ratones *knockout*) al hablar de aspectos concretos como una determinada hormona o sustancia química relacionada con la conducta agresiva y/o violenta. Por ello, en este capítulo nos centramos en las investigaciones animales que establecen comparaciones entre cepas y entre líneas seleccionadas genéticamente, aunque también se comentarán otros aspectos como la relación con genes del cromosoma Y o el papel de la MAO-A. En humanos, los estudios de la Genética de la Conducta hacen uso de gemelos y familias para investigar las influencias de genética y ambiente en la conducta agresiva de las personas. La primera parte de este capítulo se centra en los estudios sobre genética y agresión en animales, siguiendo las pautas previamente señaladas. Tras ello, se ofrece una introducción a los estudios de la genética de la conducta y se resaltan sus potencialidades para la investigación en la etiología de las diferencias individuales de rasgos complejos como la agresividad. Posteriormente, se plantea una discusión general de estudios de gemelos y familias centrados en la agresividad y la conducta violenta. Así, en primer lugar, se expone la importancia de los factores genéticos en la variación de la conducta agresiva en niños, adolescentes y adultos. En segundo lugar, se discuten los orígenes genéticos y ambientales de la estabilidad en el desarrollo de la conducta agresiva. El capítulo finaliza con la exposición de algunos estudios focalizados en la búsqueda de los genes de la agresividad. Hasta el momento, se han identificado numerosos genes candidatos para la agresividad, como, por



ejemplo, el gen MAO-A, aunque los procesos de interacción genética-ambiente parecen desempeñar un papel fundamental en la expresión de estos mecanismos genéticos.

## **2. ESTUDIOS EN ANIMALES**

Actualmente, se están realizando multitud de estudios que buscan genes específicos que podrían estar implicados en la agresión animal. En este sentido, a lo largo del presente libro, se relata un gran número de trabajos que analizan genes que codifican sustancias específicas o receptores de las mismas, como en el caso del gen que codifica el óxido nítrico, el de receptores específicos de andrógenos y estrógenos o genes implicados en la composición y funcionamiento del sistema serotoninérgico, entre otros. En lo que concierne a este último aspecto, investigaciones realizadas en ratas noruegas seleccionadas durante más de 50 generaciones en función de la ausencia o presencia de una alta agresividad, junto a los datos obtenidos de experimentos llevados a cabo en líneas seleccionadas de ratones y en ratones *knockout* para la MAO-A, indican que:

- a) La serotonina cerebral tiene una contribución fundamental en los mecanismos genéticos subyacentes relacionados con las diferencias individuales en agresividad.
- b) Los genes que codifican los enzimas principales del metabolismo de la serotonina en el cerebro (triptófano-hidroxilasa y MAO-A) y el receptor 5-HT<sub>1A</sub> forman parte de un complejo grupo de genes que modulan la conducta agresiva (Popova, 2008).

Por todo lo mencionado, se puede afirmar que un complejo mapa genético, en el que tendrían cabida multitud de genes diferentes que están implicados en la codificación del funcionamiento de los sistemas de neurotransmisión, así como del sistema neuroendocrino, regularía la conducta agresiva y violenta. Junto a estos trabajos, otros, como aquellos centrados en la comparación de cepas, los que analizan las consecuencias de la crianza selectiva y los focalizados en los genes ubicados en el cromosoma Y o en la MAO-A, han aportado información relevante sobre los aspectos genéticos relacionados con la agresión en animales. Todo ello está ampliando considerablemente nuestro conocimiento sobre esta temática, ofreciendo, además, indicios de los factores contribuyentes a la aparición y desarrollo de la violencia humana. A continuación, se resumen las conclusiones más relevantes de estas investigaciones.

### **2.1. Estudios de comparación de cepas**

El empleo de modelos animales, fundamentalmente de ratones, ha sido particularmente importante para analizar específicamente la contribución de los genes a la agresión, ya que se cuenta con una amplia gama de técnicas genéticas que pueden ser utilizadas en estas especies. Sin embargo, las diferencias entre cepas han complicado la

interpretación de los estudios con ratones transgénicos (Miczek y cols., 2001).

Los estudios ya clásicos compararon la agresión entre machos en diversas cepas de ratones, aunque este tipo de investigaciones se han prolongado hasta el momento actual. A modo de ejemplo, un trabajo comparativo de cuatro cepas de ratones distintas (wild-type, outbred Swiss-CD1, inbred DBA/2 e inbred C57/BL6N) puso de manifiesto que las líneas genéticas con el mayor nivel de ataque entre machos (las dos primeras nombradas) mostraron también mayor nivel de infanticidio, de ataque entre hembras y de agresión maternal, aunque menor nivel de ansiedad (Parmigiani y cols., 1999). Este tipo de estudios viene indicando que esas diferencias genéticas entre especies pueden ser modificadas por el ambiente. De este modo, ratones de las cepas menos agresivas pueden incrementar su agresividad al resultar vencedores en encuentros agresivos, mientras que la derrota puede llevar a una disminución de la misma en ratones de cepas más agresivas.

## 2.2. Estudios de crianza selectiva

Una estrategia empleada para analizar las diferencias genéticas en conducta y en sus correlatos biológicos entre individuos de la misma especie es el empleo de la crianza selectiva dentro de la misma cepa. Las investigaciones actuales han indicado que hay una estrecha relación entre la conducta agresiva y las estrategias de afrontamiento al estrés. Con el fin de ampliar los conocimientos sobre los mecanismos bioquímicos asociados a la agresión y al afrontamiento del estrés, en un trabajo de revisión teórica, se han analizado las respuestas conductuales y neurobiológicas en dos modelos de roedores seleccionados genéticamente, los ratones SAL/LAL y las ratas HAB/LAB (Veenema y Neumann, 2007).

Los ratones SAL/LAL provienen de una colonia de ratones salvajes denominada *Mus musculus domesticus* que fueron capturados y criados en los laboratorios de la Universidad de Groningen (Holanda). La denominación SAL procede del inglés *short attack latency*, mientras que LAL viene de *long attack latency*, ya que estos animales fueron seleccionados en función de su latencia de ataque en un encuentro agresivo con otro macho utilizando el modelo residente-intruso (medida considerada como indicador válido, fiable y consistente de la agresión entre machos), y fueron criados entre ellos durante más de tres décadas. La alta agresión en los ratones macho SAL correlaciona con el modo en que reaccionan ante los cambios ambientales. Así, por ejemplo, mientras que los ratones SAL muestran respuestas conductuales activas cuando son expuestos a estresores de diversa naturaleza, como los que aparecen en los modelos de evitación activa (shock eléctrico) o el de natación forzada, los ratones LAL responden con inmovilidad. Además, los SAL tienen un patrón conductual muy rígido y constante, mientras que los LAL son más flexibles y responden más apropiadamente a los cambios ambientales. Por todo ello, ambas líneas de ratones muestran respuestas conductuales

diferentes, que representan los extremos del patrón de comportamientos que existen en una determinada especie. Los ratones SAL se caracterizan por un estilo de afrontamiento proactivo, mientras que los LAL tienen un estilo más reactivo (Koolhaas y cols., 1999).

Las ratas de ambos sexos HAB/LAB provienen de las ratas Wistar que fueron seleccionadas genéticamente en función de su respuesta de ansiedad en el laberinto elevado, denominándose así en inglés, *high and low anxiety-related behavior*. La selección genética comenzó en 1993, siendo estas líneas cruzadas con ratas de la línea Leipzig, diferenciadas por su alta o baja ejecución en tareas de evitación activa, con el fin de mejorar la condición física y reforzar las diferencias en ansiedad entre líneas. Las ratas LAB flotaban menos en la prueba de natación forzada, calculaban menos el riesgo en el modelo de tablón con agujero y exploraban más en el campo abierto que las ratas HAB. Además, las primeras mostraban mayor nivel de agresión entre machos que las HAB o las Wistar (Veenema y cols., 2007). Por todo ello, las ratas LAB se caracterizan por un estilo de afrontamiento activo, mientras que las HAB lo son por uno reactivo.

Los ratones LAL y las ratas HAB han sido propuestos como modelos animales para el estudio de trastornos psicológicos relacionados con el estrés en humanos, como la ansiedad o la depresión. Por el contrario, los ratones SAL y las ratas LAB pueden ser utilizados para analizar los mecanismos neurobiológicos implicados en la agresión y en el estilo proactivo de afrontamiento del estrés. Las similitudes en los patrones de respuestas neurobiológicas observadas en ambas líneas pueden incrementar nuestro conocimiento sobre la etiología de la agresión y la violencia. Así, tanto los ratones SAL como las ratas LAB mostraron una respuesta disminuida del eje HHA a estresores no sociales, pero ante los estresores sociales (por ejemplo, residente-intruso, contacto sensorial, etc.) sólo los ratones SAL mantuvieron esa respuesta, ya que las ratas LAB mostraron una respuesta incrementada. En ambas líneas de roedores, la agresión está relacionada con una alta activación neuronal de la amígdala central, pero con una baja del septum lateral. Además, los ratones SAL tienen una red de fibras vasopresinérgicas disminuida en el septum lateral, mientras que las ratas LAB muestran una disminución de la liberación de vasopresina en esta estructura cerebral durante la realización de la conducta agresiva. Ambas líneas muestran también diversos indicadores de un incremento de la neurotransmisión serotoninérgica (tabla 14.1).

TABLA 14.1

*Parámetros del eje HHA y de los sistemas vasopresinérgico y serotoninérgico en ratones SAL y ratas LAB macho en comparación con sus equivalentes ratones LAL y ratas HAB, respectivamente (tomada y traducida de Veenema y Newman, 2007)*

	Ratones SAL	Ratas LAB
--	-------------	-----------

Respuestas del eje HHA

A estresores no sociales	Activación reducida	Activación reducida
A estresores sociales	Activación reducida	Activación mayor
Vasopresina en SL	Reducción fibras	Agresión: liberación reducida
Sistema serotoninérgico		
Receptor 5-HT1A	Mayor en hipocampo	Mayor en hipocampo
Liberación 5-HT en SL	Mayor	Mayor
Liberación 5-HT en AC	Mayor	Mayor

Resumiendo los hallazgos descritos, se puede afirmar que los ratones SAL y las ratas LAB difieren en cómo responde el eje HHA a los estímulos sociales, mientras que ambas líneas tienen parámetros de los sistemas vasopresinérgico y serotoninérgico similares, así como patrones de activación neuronal semejantes. Todo ello apunta a que es necesario un equilibrio entre los mecanismos neurobiológicos relevantes para la regulación de una conducta agresiva adaptativa, mientras que una actividad demasiado baja o demasiado alta en uno o más de los sistemas comentados puede precipitar respuestas conductuales desajustadas.

### **2.3. Correlación entre genes del cromosoma Y y agresión**

La hipótesis ya clásica establecía que el gen SRY, ubicado en el cromosoma Y, era un candidato para la determinación de la diferenciación de la agresión entre sexos y entre diversas especies de ratones (Maxson, 1996). En este sentido, este gen sería el responsable de que los machos tuviesen mayor nivel de agresión que las hembras. De forma complementaria a esta hipótesis, se han estudiado otros genes ubicados en los cromosomas sexuales, como el gen *Sts* (Miczek y cols., 2007), que codifica el enzima esteroide-sulfatasa y se ubica en la región «pseudoautosómica» del cromosoma Y (por lo que se expresa en ambos sexos). Tiene un papel central en la regulación de la biosíntesis de los esteroides y en la alteración de la actividad cerebral del gen *Sts*, que puede ser debida tanto a manipulaciones genéticas (Le Roy y cols., 1999) como farmacológicas (Nicolas y cols., 2001), y correlaciona con los niveles de agresión en ratones macho. Los niveles basales cerebrales de *Sts* son similares en ambos sexos, pero en hembras incrementan notablemente después del parto y durante la lactancia, momento que coincide con el inicio de la agresión maternal en multitud de especies. Por ello, se ha hipotetizado que este gen puede desempeñar un papel fundamental en la agresión en hembras.

Otros trabajos llevados a cabo con técnicas de manipulación genética han indicado que las hembras que tienen un cromosoma Y con una eliminación espontánea del gen *Sry*

incrementan su nivel de agresión cuando se enfrentan a una intrusa en su propia jaula, por lo que el gen Sry no parece necesario para este tipo de agresión. Además, las hembras con este genotipo inician los ataques ofensivos hacia las intrusas más rápido que las hembras XX (Gatewood y cols., 2006). Por todo ello, estos trabajos indican que aunque los cromosomas sexuales están implicados, otros genes, además del Sts o del Sry, podrían ser fundamentales para la agresión entre hembras.

## **2.4. El papel de la MAO-A**

La eliminación del gen que codifica la MAO-A en ratones produce un incremento de la agresión ofensiva, a pesar de que las concentraciones de 5-HT sean altas (Cases y cols., 1995). La deficiencia crónica de MAO-A se asocia a un mecanismo compensatorio de regulación al alza de los receptores de adenosina A2A (Mossner y cols., 2000), junto a anomalías en la expresión de diversos subtipos de receptores de 5-HT (Shih y cols., 1999). La restauración crónica de la expresión de este enzima en ratones *knockout* para el gen que la codifica conlleva una normalización de los niveles de 5-HT, noradrenalina y dopamina y elimina el fenotipo agresivo (Chen y cols., 2007). De todos modos, no está claro si la elevada agresión en estos ratones transgénicos es un reflejo de los elevados niveles de 5-HT o noradrenalina.

## **3. ESTUDIOS EN HUMANOS**

Los estudios preliminares llevados a cabo en seres humanos se centraron en analizar los datos provenientes de personas con anomalías genéticas en los cromosomas sexuales. Como la violencia es mayor en hombres que en mujeres en todas las sociedades, se pensó que los genes responsables de la misma deberían estar ubicados en los cromosomas X e Y, que son aquellos que diferencian ambos géneros. Algunas investigaciones comprobaron si las personas que con genotipos caracterizados por tener más cromosomas X de los habituales mostraban más agresividad y/o violencia. De este modo, tras analizar la agresión en personas con síndrome de Turner (45X0), en «metahembras» (mujeres con más de dos cromosomas X) y en varones con síndrome de Klinefelter (XXY), se concluyó que el hecho de tener más cromosomas X no es una protección para el desarrollo de conductas agresivas y violentas. Por otra parte, se analizaron los denominados «supermachos», u hombres con más de un cromosoma Y, esperándose observar un mayor nivel de agresión que en hombres XY. En el primer estudio llevado a cabo por Jacobs (1965) en un hospital de alta seguridad, se observó que un alto porcentaje de hombres con este genotipo habían mostrado conductas criminales. Trabajos posteriores pusieron de manifiesto que esa alta tasa de criminalidad no era debida a los cromosomas Y adicionales, sino a deficiencias intelectuales. Los trabajos actuales sobre esta temática apuntan hacia resultados contradictorios, otorgando un papel

relevante al ambiente en el que se desarrollan estas personas. En este sentido, la interacción genética-ambiente para el desarrollo de la violencia humana ha sido analizada desde la genética de la conducta, tal y como a continuación se relata.

### **3.1. La genética de la conducta: conceptos generales**

El objetivo de la genética de la conducta es explicar las diferencias individuales en rasgos psicológicos, atribuyéndolas a fuentes genéticas y ambientales. La investigación en este campo se centra en analizar las diferencias entre las personas, ya que aquellas características que son comunes a todos los miembros de una población no forman parte de su objeto de estudio. La genética de la conducta tampoco puede explicar la personalidad de un individuo concreto. La fundación de esta disciplina científica ha sido atribuida a Francis Galton, ya que fue quien descubrió que los rasgos psicológicos que se distribuyen normalmente, como, por ejemplo, la personalidad y la inteligencia, debían estar influidos por numerosos pares de genes, en lugar de por un único par, tal y como sugería la genética de Mendel. El hecho de que la mayoría de los rasgos psicológicos son el resultado de la acción conjunta de numerosos genes es el principio básico de la genética cuantitativa. Esto implica que aquellas personas que más relacionadas están genéticamente también deben ser más parecidas en sus características psicológicas. Los métodos de la genética de la conducta se basan en este principio. En este sentido, el propósito de un estudio desde la genética de la conducta es explicar la varianza, es decir, cuáles son las diferencias existentes entre un individuo y otro en un grupo determinado de personas (los participantes en un estudio concreto). La pregunta clave es, ¿qué hace que un individuo obtenga una puntuación más alta que otro en, por ejemplo, una escala de agresividad?

La característica especial de los métodos de la genética de la conducta es que los participantes en la investigación son seleccionados en pares, en lugar de individualmente. Normalmente, estos pares están emparentados, como, por ejemplo, gemelos o hermanos. Los pares pueden diferir en la intensidad de su parentesco genético: pueden ser, por ejemplo, gemelos «idénticos» o monocigóticos (MZ), que comparten el 100 por 100 de sus genes; pueden ser «mellizos» o gemelos dicigóticos (DZ), o bien hermanos que comparten el 50 por 100 de la variabilidad genética; también se pueden reclutar «medio» hermanos (que comparten uno de sus progenitores) que comparten el 25 por 100 de sus genes, o «hermanastros» o hermanos adoptivos, que no tienen ningún parentesco genético. Por otro lado, los individuos pueden diferir en la similaridad del ambiente en el que se han criado. Para simplificar, generalmente, se establecen dos niveles de similaridad: o bien los dos individuos de una pareja se han criado juntos dentro de la misma familia (lo que significa que, aunque no sean idénticas, sus experiencias de la infancia deben parecerse en muchos sentidos), o bien se han criado en diferentes familias (lo que significa que sus experiencias deben diferir considerablemente). El uso de estos



pares de individuos nos proporciona la posibilidad de plantearnos cuestiones como éstas: ¿son los hermanos que comparten más genes también más parecidos en personalidad que aquellos que comparten menos genes?; ¿cuánto más?; ¿se parecen más los hermanos que se han criado juntos en la misma familia que aquellos que se han criado en familias diferentes?; ¿cuánto más?

Basándonos en las respuestas a estas preguntas podemos empezar a cuestionarnos qué proporción de la varianza en agresividad viene explicada por influencias genéticas de cualquier tipo, y qué proporción por influencias ambientales de cualquier tipo. Con este propósito, se asume que la varianza  $V$  es el resultado de la suma de tres componentes:

$$V_T = V_g + V_C + V_E$$

donde  $V_g$  es la varianza genética, y  $V_C + V_E$  representan la varianza ambiental. Los componentes de la varianza se pueden estandarizar calculando la proporción de la varianza total, que viene explicada por cada uno de ellos. Esto se obtiene dividiendo cada componente de la varianza entre la varianza total. Los componentes de la varianza estandarizados, o proporciones de la varianza explicada, se representan de la siguiente manera:

$$h^2 + c^2 + e^2 = 1$$

donde  $h^2$  es el coeficiente de heredabilidad, o sea, la contribución relativa de los factores genéticos a la varianza;  $c^2$  es la proporción de la varianza total, que se atribuye al efecto de factores ambientales compartidos por los hermanos que crecen en la misma familia, y  $e^2$  es la proporción de la varianza que se atribuye al ambiente «único o específico», aquel que no es compartido por los miembros de la misma familia.

De los tres, la heredabilidad es el concepto más fácil de comprender. Las personas difieren, en parte, porque tienen genes distintos. Es menos probable que familiares cercanos difieran en sus genes, comparado con familiares lejanos. Cuanto más cercana sea la relación sanguínea entre dos personas, más parecidos serán sus genes. Por eso, en tanto en cuanto un determinado rasgo se ve influido por los genes, los gemelos MZ deberán parecerse más que los gemelos DZ, que, a su vez, se parecerán más que un par de hermanos biológicos, y más que hermanos adoptivos o hermanastros.

En la medida en que un determinado rasgo viene influido por el ambiente compartido, o  $c^2$ , aquellos individuos que se crían en la misma familia deberán parecerse más que aquellos que crecen en familias distintas. Dos personas que se crían en la misma familia —si bien, indudablemente, vivirán también experiencias diversas— tendrán experiencias considerablemente más parecidas que aquellos que crecen en familias diferentes. Por ejemplo, una familia puede ser dirigida por un solo progenitor, por dos padres que se llevan bien o por una pareja que pelea a menudo. Es probable que este tipo de

circunstancias difieran entre aquellas personas que han crecido en familias distintas, mientras que aquellos que crezcan en la misma familia vivirán experiencias más similares. Todos los aspectos estables del ambiente familiar, incluyendo, por ejemplo, la educación o el estatus socioeconómico, se han considerado tradicionalmente como factores influyentes en el desarrollo psicológico; este tipo de factores son aquellos que dos miembros de la misma familia experimentarán de formas más similares durante su crecimiento. Por otro lado, hay otras circunstancias fuera del hogar que los miembros de la misma familia también comparten en mayor medida, como, por ejemplo, el barrio en el que viven, el colegio al que van, sus profesores y, a menudo (especialmente los gemelos), sus amigos.

Ello nos lleva al último componente de la varianza,  $e^2$ , normalmente denominado ambiente no-compartido. Éste incluye toda aquella varianza restante una vez sustraída la varianza explicada por  $h^2$  y  $c^2$ . Otra manera de describirlo es «la varianza inexplicada», ya que incluye los efectos de experiencias que los hermanos no comparten, así como aquellos factores ambientales que, aunque juzgados objetivamente como compartidos, son experimentados de maneras distintas. La varianza que incluye  $e^2$  está formada por tres componentes. El primero, la varianza error: cualquier imprecisión en las medidas incrementa la varianza explicada por  $e^2$ . El segundo componente es la varianza resultante de procesos psicofisiológicos aleatorios que ocurren durante el desarrollo cerebral, bien antes o después del nacimiento. Existe evidencia de que el genoma humano no especifica todos y cada uno de los detalles del desarrollo cerebral, y, como consecuencia, incluso los cerebros de gemelos monocigóticos, así como sus huellas dactilares, difieren ligeramente. En el útero, un gemelo puede adquirir una posición mejor que el otro, por ejemplo. Después del nacimiento, un gemelo puede experimentar una enfermedad grave, o un accidente. Todos estos factores pueden provocar diferencias físicas entre los hermanos que no vienen causadas ni por los genes ni por el ambiente compartido. El último componente de  $e^2$  son todas aquellas experiencias únicas que tienen los hermanos o gemelos. Los ambientes que experimentan pueden diferir en numerosas maneras por diversas razones. Su madre puede tener cierta preferencia por uno de ellos, pueden tener distintos amigos o profesores, diferir en edad o, incluso, en la personalidad más o menos dominante de sus hermanos. Además, si pertenecen al mismo grupo de amigos, uno puede experimentar un status más favorable que el otro, o pueden recibir tratos diferentes por parte de sus amigos.

La característica única de este tipo de estudios es que, para calcular la contribución de cada uno de estos componentes a la varianza fenotípica, no es necesario obtener material genético (ADN) o medir el ambiente. Dividiendo nuestros sujetos en subgrupos, podemos comparar sus correlaciones en agresividad entre pares de individuos que difieren en su parentesco genético o en su ambiente de crianza. De acuerdo con los principios de la genética cuantitativa, si aquellas parejas que comparten más genes también se parecen más en un determinado rasgo, podemos inferir que la varianza



genética debe explicar parte de las diferencias entre las personas. Siguiendo el mismo razonamiento, si aquellas parejas de hermanos que han crecido en la misma familia se parecen más que aquellos que no, el ambiente compartido debe formar parte de la varianza. La porción de la varianza restante, no explicada por genes o ambiente compartido, se atribuye entonces al ambiente no-compartido. Por ejemplo, se puede comparar el parecido de niños adoptados con sus padres adoptivos con su parecido con sus padres biológicos. La medida en que niños adoptados se parecen a sus padres biológicos nos informa de la importancia de la herencia genética, mientras que su parecido con sus padres adoptivos nos informa de la importancia del ambiente compartido. Sin embargo, actualmente, las adopciones dentro de la misma cultura son escasas, y la mayoría de los estudios que tratan de estimar la heredabilidad de rasgos complejos hacen uso del diseño clásico de gemelos.

En el diseño clásico de gemelos, gemelos MZ criados juntos se comparan con gemelos DZ criados juntos. Dado que tienen la misma edad, los gemelos criados juntos no sólo comparten las características estables de la familia (como la educación de los padres), sino que también experimentan los cambios en las circunstancias familiares (como una mudanza o un divorcio) en el mismo estadio de sus vidas. Para casi cualquier rasgo, los gemelos MZ son más similares que los gemelos DZ. Podemos utilizar esa diferencia en sus parecidos (correlaciones) para estimar los diferentes componentes de la varianza utilizando las ecuaciones que se presentan en la tabla 14.2 (Plomin y cols., 2008).

TABLA 14.2

*Ecuaciones para estimar los componentes de la varianza mediante el diseño de gemelos (todos criados juntos)*

$$h^2 + c^2 + e^2 = 1 = \text{Varianza estandarizada}$$

$$r_{\text{MZ}} = h^2 + c^2;$$

$$r_{\text{DZ}} = -h^2/2 + c^2; \text{ luego}$$

$$h^2 = 2(r_{\text{MZ}} - r_{\text{DZ}})$$

$$c^2 = r_{\text{MZ}} - h^2; \text{ y}$$

$$e^2 = 1 - r_{\text{MZ}}$$

Estas ecuaciones se basan en el siguiente razonamiento: los gemelos MZ comparten el doble de genes que los DZ; por tanto, si la correlación entre gemelos MZ se aproxima al doble de la correlación entre los DZ; debe haber un efecto de los genes. Si las correlaciones entre MZ y DZ son muy parecidas, no existe evidencia de efectos genéticos

en el rasgo. Si la correlación entre MZ es significativamente menor que 1, existe una contribución de los componentes del ambiente no-compartido. Cuando la correlación entre DZ es mayor que la mitad de la correlación entre MZ, existe evidencia de la influencia de ambiente compartido, dado que los gemelos DZ se parecen más de lo que se deriva de su parentesco genético. Este método para estimar los componentes de la varianza implica los siguientes supuestos (Falconer, 1989):

- a) Que todos los efectos de los genes son aditivos.
- b) Que el emparejamiento ocurre aleatoriamente en la población.
- c) Que los ambientes familiares de gemelos MZ y DZ son igualmente variables.
- d) Que no existen interacciones entre genes y ambiente.

No debemos olvidar que la heredabilidad es una propiedad de una población concreta bajo unas características ambientales determinadas, y no se debe generalizar a poblaciones diferentes o a circunstancias ambientales significativamente distintas.

Hoy en día existen técnicas estadísticas más complejas, como el análisis de ecuaciones estructurales o diseños de investigación, como los diseños de familias extendidas, que permiten estudiar otras fuentes de variación, por ejemplo, los efectos de la genética no-aditiva, el emparejamiento selectivo o la interacción genética-ambiente (Neale y Cardon, 1992). De la misma manera, estos métodos complejos nos permiten generalizar la descomposición de la varianza a datos logitudinales o multivariados, donde, además de descomponer la variación de un rasgo, se descompone la covariación entre distintas medidas en fuentes genéticas y ambientales. Los estudios multivariados y longitudinales, por tanto, nos permiten entender el origen de las relaciones entre distintos rasgos o de la estabilidad a lo largo del tiempo.

### **3.2. El origen de la conducta agresiva: estudios de genética de la conducta**

En las próximas líneas vamos a resumir la evidencia de los estudios de la genética de la conducta que se centran en la agresividad y en la conducta agresiva y/o violenta. Rhee y Waldman (2002) presentaron una revisión cuantitativa de los estudios genéticos en conducta antisocial y agresividad, en la que incluyeron 10 estudios de agresión física, cinco en muestras de niños y cinco en muestras de adultos. Los efectos genéticos (*A*) explicaban, en promedio, el 44 por 100 de la varianza en agresividad; los factores de ambiente compartido (*C*) explicaban el 6 por 100, y el ambiente no compartido (*E*) explicaba el 50 por 100. Como tendencia general, observaron que *C* y *G* disminuyen con la edad, mientras que *E* aumenta.

Sin embargo, existen otras publicaciones que estudian los efectos de los genes y del ambiente en las diferencias individuales en agresividad que no fueron considerados

dentro del metaanálisis de Rhee y Whaldman (Eysenck y Fulker, 1982; Rushton y cols., 1986; Tellegen y cols., 1988; Coccaro y cols., 1997; Sluyter y cols., 2000; Hudziak y cols., 2003; Van Beijsterveldt y cols., 2003; Vierikko y cols., 2003; Brendgen y cols., 2005; Ligthart y cols., 2005; Haberstick y cols., 2006). Seis de ellas comprendían muestras de niños de entre 3 y 12 años (Hudziak y cols., 2003; Van Beijsterveldt y cols., 2003; Vierikko y cols., 2003; Brendgen y cols., 2005; Ligthart y cols., 2005; Haberstick y cols., 2006). La mayoría de estos niños participaron en estudios longitudinales, y formaban parte de muestras homogéneas con respecto a la edad. Los resultados sugieren que, entre los 3 y los 12 años, las influencias de factores genéticos en agresividad son considerables y estables (Van Beijsterveldt y cols., 2003). En línea con estos resultados, otra investigación halló que en niños en edad escolar los factores genéticos explicaron el 41 por 100 de la varianza total de los comportamientos antisociales (con y sin violencia), mientras que el 40 por 100 y el 19 por 100 restante fueron explicados por los factores ambientales compartidos y no compartidos, respectivamente. Sin embargo, en adolescentes el 41 por 100 de la varianza total fue explicada por los factores genéticos (Niv y cols., 2013). La varianza explicada por factores genéticos varía entre el 17 por 100 y el 84 por 100 (52 por 100 de promedio); la varianza explicada por *C* varía entre el 17 por 100 y el 75 por 100 (23 por 100 de promedio), y la varianza explicada por *E* varía entre el 7 por 100 y el 60 por 100 (21 por 100 de promedio). En el caso del autocontrol los factores genéticos varían entre el 51 por 100 y el 92 por 100, y en el de la delincuencia, entre el 30 por 100 y el 40 por 100 (Connolly y Beaver, 2014). A menudo, se encontraron diferencias de género en las estimaciones de la heredabilidad, con una tendencia hacia efectos relativos de los genes más altos en las niñas que en los niños (Hudziak y cols., 2003; Van Beijsterveldt y cols., 2003; Vierikko y cols., 2003; Ligthart y cols., 2005).

Cuatro de los estudios fueron realizados en muestras de adultos (Rushton y cols., 1986; Tellegen y cols., 1988; Coccaro y cols., 1997, y Sluyter y cols., 2000). Las estimaciones de los efectos genéticos en adultos tienden a ser más bajas que aquellas para los niños, variando entre el 0 por 100 y el 48 por 100, con una media del 26 por 100. No se encontraron efectos del ambiente compartido en ninguno de los estudios, mientras que los efectos del ambiente no compartido tendían a ser, lógicamente, más altos (entre el 25 por 100 y el 72 por 100, con una media del 59 por 100). Tampoco se encontraron diferencias de género en ninguna de las muestras de adultos, resultado consistente con el metaanálisis mencionado (Rhee y Waldman, 2002), en el que no se observaron este tipo de diferencias en el tamaño relativo de las influencias de factores genéticos y ambientales en agresividad y conducta antisocial.

Existe cierta unanimidad en resaltar la importancia de los factores genéticos en la heredabilidad de la conducta antisocial. De hecho, se ha establecido que aproximadamente el 50 por 100 de la varianza total de la conducta antisocial sería explicada por los factores genéticos, mientras que el otro 50 por 100 se debería a factores

ambientales compartidos y no compartidos (Burt, 2009; Miles y Carey, 1997; Moffitt, 2005; Polderman y cols., 2015; Rhee y Waldman, 2002; Tuvblad y Beaver, 2014; Waldman y Rhee, 2006).

Resumiendo, se puede argumentar que, aunque la influencia de los factores genéticos parece ser un hallazgo persistente en los estudios genéticos de la agresividad, las estimaciones puntuales de la heredabilidad tienden a variar considerablemente, incluso dentro del mismo rango de edad. La presencia o ausencia de efectos ambientales y los cambios que éstos sufren a lo largo del desarrollo varían también considerablemente entre los distintos estudios.

### 3.2.1. Etiologías distintas para diferentes trayectorias de desarrollo

Se ha sugerido que la población no es homogénea respecto al desarrollo de las conductas agresivas, y, por tanto, tampoco lo es por lo que se refiere a los factores etiológicos que la explican (Eley y cols., 1999; Eley y cols., 2003). Estos autores proponen que los factores genéticos deberían explicar la mayor parte de las diferencias entre individuos que muestran conducta agresiva permanente a lo largo de su vida, mientras que la variación entre individuos que muestran trayectorias de desarrollo normativas, con niveles medios de conducta agresiva que disminuyen con la edad, vendrían explicadas en igual magnitud por factores ambientales y factores genéticos. Con el fin de probar esta teoría, utilizaron dos escalas diferentes del «Child Behavior Checklist» (Achenbach, 1991), la escala de agresión general y la escala de ruptura de reglas. Las conductas que describen los ítems de la escala de ruptura de reglas son más características de la conducta agresiva de tipo adolescente, que disminuye posteriormente con la edad. Los ítems incluidos en la escala de agresión general caracterizan patrones de conducta agresiva persistente. Los resultados de este estudio apoyaron sus hipótesis en una muestra de niños, para los que diferencias individuales en la escala de agresión general vinieron a ser explicadas fundamentalmente por la varianza genética. En contraste, las diferencias en la escala de ruptura de reglas se debían tanto a diferencias genéticas como a la variación en el ambiente compartido. Estas diferencias entre las dos escalas fueron menos pronunciadas en un estudio posterior realizado en una muestra de adolescentes (Eley y cols., 2003). Además, otro trabajo ha obtenido que las diferencias genéticas fueron mayores en la conducta antisocial persistente a lo largo de la vida que en el caso de adolescentes con conducta antisocial limitada (Vermeiren, 2003).

En resumen, la existencia de etiologías diferentes que definen distintos subgrupos de individuos dentro de la población, que se caracterizan por distintas trayectorias de desarrollo de la conducta agresiva, puede ayudar a explicar el amplio rango de estimaciones de heredabilidad que emergen de los distintos estudios de la genética de la conducta.

### 3.2.2. Etiologías diferentes para hombres y mujeres

Numerosos autores han encontrado diferencias de género en la etiología de la conducta agresiva, con una tendencia hacia heredabilidades más altas para las mujeres y efectos mayores del ambiente compartido para los hombres (Eley y cols., 1999; Hudziak y cols., 2003; Vierikko y cols., 2003; Ligthart y cols., 2005). Se ha sugerido que las mujeres podrían ser un grupo altamente resistente, que se ven envueltas en conducta agresiva con menor probabilidad, a menos que «características propias del individuo» (por ejemplo, tendencias genéticas) les muevan a hacerlo (Eley y cols., 1999). Por otro lado, los hombres son más propensos a experimentar presiones ambientales hacia comportamientos agresivos o antisociales (Rowe y cols., 1995).

Los resultados del grupo de Eley y estudios similares sugieren que los *promedios* son poco apropiados en el contexto de la conducta agresiva. Es muy probable que el desarrollo de conductas agresivas no sea homogéneo en la población, y, por tanto, que su etiología tampoco lo sea (Schaeffer y cols., 2003). No obstante, no se han hallado diferencias de género en las trayectorias de desarrollo de la conducta agresiva en la edad adulta. En contraste, los estudios longitudinales en muestras de niños y adolescentes sugieren la presencia de diferencias consistentes en los niveles iniciales de agresividad en la niñez, con mayores niveles en los niños, comparados con las niñas. Pero hay que tener en cuenta que la conducta agresiva de los niños tiende a disminuir con la edad a una tasa más rápida que la de las niñas, de manera que las diferencias de género tienden a desaparecer con la llegada de la adolescencia.

Estos estudios sugieren que, en contra de lo que los teóricos clásicos de la personalidad proponían (Eysenck y Eysenck., 1985), los dos extremos de la personalidad agresiva podrían no ser las dos caras de la misma moneda, al menos para los hombres. Mientras que las diferencias entre los individuos que muestran conducta agresiva persistente vendrían explicadas, fundamentalmente, por factores genéticos, las diferencias entre los miembros normativos de la población serían el resultado de los efectos conjuntos de genes y ambiente compartido.

Wang y cols. (2013) examinaron la influencia de los factores genéticos y ambientales en la heredabilidad de los comportamientos violentos y no violentos de la conducta antisocial en 780 pares de gemelos. Mientras que en hombres aumentó con la edad (9-18 años), en mujeres se produjo una disminución, particularmente en los comportamientos no agresivos. Estos resultados resaltan la importancia de los distintos tipos de conductas antisociales y del género en los estudios genéticos.

Para prevenir o tratar conductas problemáticas que comienzan y evolucionan en la edad adulta, es necesario un entendimiento detallado del fenómeno de la conducta agresiva. Partiendo de una buena teoría, la aplicación de la metodología adecuada puede ayudar a refinar la interpretación de los resultados. Desde un punto de vista metodológico, la prioridad debería ser encontrar aquellos factores que llevan

originalmente a un individuo a pertenecer a un subgrupo u otro (persistente o normativo), dado que la existencia de estos grupos persisten en la edad adulta (Moffitt, 1993). Con este objetivo, la medida de factores ambientales específicos, o bien polimorfismos genéticos, puede ser un punto de partida para predecir la pertenencia a distintos subgrupos.

### 3.2.3. ¿Cuáles son los genes? Estudios de búsqueda de genes en poblaciones humanas

Tal y como se ha indicado, los estudios epidemiológicos muestran que las diferencias genéticas explican una parte sustancial de la variación en agresividad. El siguiente paso lógico es determinar la localización en el genoma humano de las variantes genéticas o alelos que influyen de forma diferencial en la conducta agresiva humana. Mientras que los métodos de la genética molecular permiten detectar variantes genéticas, se dispone de diversas estrategias estadísticas que nos ayudan a relacionar estas variantes genéticas con diferencias en rasgos psicológicos (Kendler, 2005). Dado que todos los rasgos complejos se ven influidos por la acción conjunta de numerosos genes, el tamaño del efecto potencial de una variación en un determinado gen es pequeño —aproximadamente, se espera que un solo gen explique entre un 1 por 100 y un 4 por 100 de la varianza total en un determinado rasgo.

La búsqueda de variaciones en el código genético que expliquen la varianza genética en rasgos de personalidad comenzó hace relativamente poco tiempo (Benjamin y cols., 1996). Ebstein y cols. (2002) enumeraron algunos criterios que los investigadores deberían seguir para seleccionar un determinado polimorfismo como candidato para un estudio de asociación: ¿difieren los alelos en su acción fisiológica?; ¿se encuentra el polimorfismo en una región que codifica proteínas?; la expresión del gen en cuestión, ¿afecta a una zona cerebral relevante?; ¿está el gen implicado en el funcionamiento del algún sistema de neurotransmisión? Si la respuesta a la mayor parte de estas preguntas es positiva, entonces el gen en cuestión podría ser un buen candidato para un estudio de asociación. En esta línea, y volviendo a la conducta agresiva, se ha sugerido que las diferencias individuales en el funcionamiento del sistema serotoninérgico, principalmente, y en otros sistemas de neurotransmisión como el catecolaminérgico, podrían estar relacionadas con la etiología de la agresividad (Siever, 2008). Existe evidencia científica de que los niveles de 5-HIAA en el fluido cerebral, los cambios neuroendocrinos y los niveles de serotonina en las plaquetas y los niveles de transportador de la serotonina pueden ayudar a distinguir entre pacientes agresivos y sujetos control en muestras clínicas de adultos y niños (Birmaher y cols., 1990; Kruesi y cols., 1992; Twitchell y cols., 1998; Retz y cols., 2004). En consecuencia, numerosos estudios de asociación han tratado de identificar variantes genéticas específicas, relacionadas con el sistema serotoninérgico, que podrían influir en las diferencias individuales en agresividad. Por

ejemplo, Haberstick y cols. (2006) hallaron que los niños portadores del alelo corto del gen transportador de la serotonina mostraban niveles significativamente más altos de conducta agresiva. Otros genes candidatos propuestos, relacionados con la agresión impulsiva o trastornos caracterizados por alta agresión, y el sistema serotoninérgico han sido: el alelo 452 TYR del receptor 5-HT<sub>2A</sub> para el inicio de la agresión en la infancia (Mik y cols., 2007); un alelo de la MAO-A para el trastorno límite de la personalidad (Ni y cols., 2007); polimorfismos del gen del transportador de la 5-HT para la agresión en niños (Davidge y cols., 2004) y cocaino-dependientes (Patkar y cols., 2002), y el alelo de la triptófano-hidroxilasa y la agresión en general (Nielsen y cols., 1994; New y cols., 1998), aunque en este último caso, y no en todos los estudios (Gelernter y cols., 1998).

Diversos estudios han señalado la asociación entre el haplotipo S del transportador de la 5-HT (5-HTTLPR) y la prevalencia y severidad de distintas alteraciones emocionales, ansiedad, depresión, impulsividad, hostilidad, ira, búsqueda de sensaciones y una respuesta peor al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (Courtet y cols., 2001; Evans y cols., 1997; Gerra y cols., 2005; Hallikainen y cols., 1999; Lesch y Merschdorf, 2000; Silva y cols., 2010). Esta misma variante genética ha sido relacionada con la agresividad impulsiva en niños y adolescentes con trastorno de conducta (Beitchman y cols., 2006; Haberstick y cols., 2006; Sakai y cols., 2006). Además, la presencia de uno o dos alelos S de la 5-HTTLPR se ha relacionado con el suicidio violento (Bellivier y cols., 2000; Bondy y cols., 2006; Campi-Azevedo y cols., 2003; Li y He, 2007) y los intentos de suicidio de tipo impulsivo (Baca-García y cols., 2005; Neves y cols., 2008; 2010), en niños maltratados, con secuelas severas, así como con el riesgo de suicidio a lo largo de la vida en hombres (Bortolato y cols., 2013). Sin embargo, otros estudios no hallaron un relación entre 5-HTTLPR y los intentos de suicidio (Akar y cols., 2010; De Luca y cols., 2006; 2008; Bah y cols., 2008), el historial de suicidio, el historial familiar de suicidio, la severidad de los intentos de suicidio, la comisión del suicidio e incluso la ideación suicida (Bortolato y cols., 2013; Malloy-Diniz y cols., 2011). Por tanto, serían necesarias investigaciones adicionales para replicar los resultados y avanzar en su comprensión, específicamente sobre la relación entre el transportador de la 5-HT y el riesgo de suicidio.

Por otro lado, la expresión de un determinado gen puede depender del ambiente que un individuo experimenta, como, por ejemplo, la vivencia de experiencias estresantes o de acontecimientos vitales mayores. Verona y cols. (2006) realizaron un estudio de interacción genética-ambiente en relación con el gen del transportador de la serotonina y la conducta agresiva. Estos autores hallaron que los hombres portadores del alelo corto de este gen mostraban niveles más altos de agresividad, siempre y cuando hubieran experimentado, además, un determinado nivel de estrés. En contraste, los hombres y mujeres portadores de alelo largo no mostraban dicho incremento en la conducta agresiva, incluso bajo el efecto del estrés. En otras palabras, las diferencias en agresividad entre los portadores de los alelos corto y largo sólo se expresaban ante la

presencia de estrés ambiental, lo que sugiere que el estrés funciona como un activador de los efectos «negativos» del alelo corto.

Otro gen candidato prometedor para la conducta agresiva es el de la Monoamino Oxidasa A (MAO-A), un gen del cromosoma X que está implicado en la regulación de los mecanismos de la serotonina, la norepinefrina y la dopamina en el cerebro. La deficiencia en la MAO-A causada por una mutación puntual en el gen que la codifica ha sido correlacionada con la agresión impulsiva en varios hombres de una familia holandesa (Brunner y cols., 1993). En otro trabajo, se ha puesto de manifiesto que cuanto menor es la actividad de la MAO-A en regiones corticales y subcorticales, mayor es la agresión autoinformada por adultos sanos (Alia-Klein y cols., 2008). Por otra parte, Caspi y cols. (2002) analizaron, en una amplia muestra de niños, el motivo por el cual ciertos individuos que son maltratados durante su niñez desarrollan conducta antisocial, mientras que otros, que también lo han sido, no lo hacen. Los resultados de su investigación mostraron que el gen de la MAO-A ejerce un efecto moderador sobre los efectos ambientales del maltrato. Los niños maltratados con altos niveles de MAO-A, expresado por el gen, eran menos propensos a desarrollar conducta antisocial que aquellos niños portadores del genotipo que proporciona niveles más bajos del enzima MAO-A. Este estudio ha sido replicado en varias ocasiones, tanto en monos rhesus (Newman y cols., 2005) como en niños (Foley y cols., 2004; Kim-Cohen y cols., 2006) como en mujeres adultas que padecieron abusos sexuales en la infancia (Ducci y cols., 2008). En el estudio de Kim-Cohen (2006) se pusieron de manifiesto los efectos moderadores del gen de la MAO-A en el desarrollo de psicopatologías tras la exposición a abuso físico en una muestra de niños de 7 años. Un metaanálisis de los mismos autores reforzó la asociación descrita entre el maltrato y la salud mental entre los niños portadores del alelo de baja actividad de la MAO-A. Sin embargo, hay que mencionar que en otro trabajo realizado con niños y adolescentes que habían padecido maltrato no se replicó la asociación observada en los trabajos comentados (Haberstick y cols., 2005). Un metaanálisis reciente ha confirmado que, entre los hombres portadores del alelo de baja actividad de la MAO-A (alelo L), aquellos que experimentaron maltrato físico durante la infancia tienen mayor probabilidad de ser agresivos y presentar conductas antisociales (Byrd y Manuck, 2014). En línea con estos resultados, una investigación realizada en población finlandesa ha señalado que además del rol del alelo corto de la MAO-A en la propensión a la violencia en población presidiaria extremadamente violenta, resulta relevante el polimorfismo de un gen que codifica para el CDH13 (proteína de adhesión de la membrana neuronal). Esta relación fue significativa tras controlar el abuso de sustancias y los rasgos de personalidad antisocial, mientras que los resultados no fueron replicados en población no violenta (Tiihonen y cols., 2014). Además, se ha señalado que el alelo H de la MAO-A estaría implicado en la agresividad proactiva en criminales altamente violentos (Kolla y cols., 2014). También se ha hallado que un alelo raro de la MAO-A, el alelo con dos repeticiones, tendría efectos sobre los niveles de violencia con



independencia de los factores ambientales. Este alelo se relacionó con una mayor probabilidad de verse envuelto en tiroteos y reyertas con armas blancas en hombres afroamericanos (Beaver y cols., 2014).

Un gran número de otros genes relacionados con los sistemas serotoninérgico y catecolaminérgico han sido relacionados con un pobre control de impulsos (Kreek y cols., 2005). A modo de ejemplo, cabe indicar que las interacciones en las variantes genéticas de los receptores dopaminérgicos D2 y D4 pueden predecir los problemas de conducta y la conducta antisocial en chicos adolescentes (Beaver y cols., 2007; Congdon y cols., 2008). Desafortunadamente, los estudios de búsqueda de genes a menudo fracasan en la réplica de previos hallazgos de asociación. La potencia estadística es un problema generalizado en estos estudios, tanto como lo es la heterogeneidad de las muestras con respecto al diagnóstico y otras características de los participantes. Sin embargo, hay autores que sugieren que el mayor factor de confusión es la falta de control o consideración de factores ambientales. Tal y como se ha comentado anteriormente, factores ambientales como el maltrato pueden tener fuertes influencias en la expresión de determinados genes y, por tanto, en la conducta consecuente de las personas. Tanto los factores ambientales como los genéticos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de tendencias agresivas. Otro factor ambiental fundamental que puede precipitar episodios agresivos es la respuesta ante el estrés, pero hay diferencias individuales en el afrontamiento del estrés que vienen marcadas por la carga genética. El estudio de la interacción de los alelos de algunos polimorfismos genéticos (como aquellos que implican a la MAO-A) y los estresores ambientales pone de manifiesto que los primeros pueden suponer un factor de protección o, por el contrario, un incremento de la vulnerabilidad a cometer abusos, un hecho que podría explicar, en parte, la variabilidad en el desarrollo de respuestas relacionadas con el maltrato (Craig, 2007).

Por tanto, es muy recomendable incluir la medida de los potenciales efectos ambientales en futuros estudios de asociación para la conducta agresiva y/o violenta. En este sentido, la «teoría de la presión social» considera que cuando un niño con conducta antisocial carece de factores sociales que le «presionen» o predispongan a este tipo de conducta, es más probable que sea entonces explicada por factores biológicos (Mednick y Christiansen, 1977; Raine, 2002). Por el contrario, las causas sociales pueden ser más relevantes en la conducta criminal de aquellos individuos expuestos a experiencias adversas tempranas, fundamentalmente en el hogar. En este último caso, la relación entre la conducta antisocial y los factores biológicos de riesgo será más débil, ya que las causas sociales de la conducta violenta camuflan la contribución biológica. La evidencia científica para apoyar esta teoría proviene de estudios llevados a cabo en diversos campos de investigación. En el caso de la investigación genética, un estudio ya clásico (Mednick y Christiansen, 1977) indicó que la heredabilidad para el crimen en una muestra de gemelos daneses fue mayor en aquellos que provenían de un alto estatus socioeconómico y en aquellos que nacieron en el ámbito rural.

## 4. CONCLUSIONES

En conclusión, cabe señalar que, en los últimos tiempos, se está produciendo un espectacular avance en el conocimiento de las contribuciones genéticas implicadas en la conducta agresiva, violenta y antisocial, así como en la interacción de los factores genéticos con los ambientales (Popma y Raine, 2006). En el momento actual, no se conocen con exactitud los mecanismos exactos por los que los factores genéticos contribuyen a estas conductas. Probablemente, los aspectos genéticos influyen en los factores biológicos como el arousal, los niveles hormonales y los neurotransmisores, entre otros, que, a su vez, afectan al comportamiento. En cualquier caso, analizar y comprender cada uno de estos parámetros por separado es fundamental para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes a la conducta agresiva y/o violenta.

Además de otros factores, un complejo mapa genético, que incluye genes relacionados con diversos sistemas de neurotransmisión, estaría implicado en la regulación de la agresión y la violencia. En los estudios con animales, se ha avanzado en el conocimiento sobre la contribución genética a la agresión gracias a las comparaciones entre cepas, las crianzas selectivas y los trabajos focalizados en genes con una ubicación concreta. Al comparar entre líneas criadas selectivamente, se ha observado que los ratones SAL y las ratas LAB muestran respuestas diferentes en el eje HHA ante los estímulos sociales, pero presentan similitudes en lo que respecta al funcionamiento de los sistemas vasopresinérgico y serotoninérgico y al patrón de activación neuronal. Además del gen SRY, que se ha relacionado fundamentalmente con la agresión entre machos, otros genes concretos podrían ser fundamentales para la agresión entre hembras.

En los estudios de laboratorio, la conducta agresiva es, generalmente, evaluada bajo las mismas condiciones ambientales. Sin embargo, esta conducta es explicada actualmente mediante el efecto de la interacción de diversos ambientes físicos y sociales que se encuentran en constante cambio. En este sentido, los datos empíricos ponen de manifiesto que las vías neuroquímicas implicadas en la agresión dependen de la experiencia, por lo que en diversos ambientes pueden emerger fenotipos conductuales diferentes. Todo ello sería consecuencia de la interacción de genes y ambiente, fundamental para la comprensión y el estudio de la agresión y la violencia.

Los estudios preliminares sobre agresión y violencia en humanos estaban focalizados en el análisis de la información clínica proveniente de personas que padecían anomalías genéticas en los cromosomas sexuales. Estos trabajos mostraron resultados contradictorios, por lo que son tomados como información adicional a los trabajos actuales llevados a cabo fundamentalmente desde la genética de la conducta, cuyo objetivo es explicar las diferencias individuales en rasgos psicológicos, atribuyéndolas a fuentes genéticas y ambientales. En el caso de la agresividad, las estimaciones sobre heredabilidad no son consistentes, por lo que se atribuye un papel

fundamental a las variaciones en los factores ambientales. Por otra parte, hay que diferenciar entre la agresión persistente (que en muchas ocasiones va ligada a la patológica) y la puntual u ocasional, ya que la primera es explicada, fundamentalmente, por factores genéticos, mientras que la segunda sería el resultado de la interacción de los genes y el ambiente. Las diferencias individuales en el funcionamiento de diversos sistemas de neurotransmisión, aunque principalmente del serotoninérgico, han sido relacionadas con la etiología de la agresividad y de la violencia. Uno de los genes candidatos, comúnmente señalado en los diversos estudios es el de la MAO-A, ya que, tanto la ausencia completa de actividad de este enzima (en animales y humanos) como su actividad incrementada dentro del rango fisiológico (en el caso de humanos), están asociadas con un aumento de la conducta agresiva. Ello indica que la hipo y la hiperreactividad de la MAO-A pueden ser un factor que contribuya a una exacerbación de la agresión (Nelson y Trainor, 2007). La investigación actual continúa hallando nuevos polimorfismos de la MAO-A que parecen exclusivos de las poblaciones altamente violentas. De hecho, un polimorfismo específico de la MAO-A ha sido relacionado con la violencia proactiva. En el caso de la violencia reactiva y del suicidio, el rol fundamental lo tendrían los polimorfismos del transportador de la 5-HT. Aun así, no se pueden establecer relaciones simplistas entre dichos polimorfismos y la violencia teniendo en cuenta la complejidad de la relación genética-comportamiento.

Algunos factores ambientales, como el maltrato y la respuesta ante el estrés, tienen un efecto importante sobre la expresión de genes específicos y, consecuentemente, en la conducta agresiva de las personas. Sin embargo, es probable que existan diferencias individuales a nivel genético que regulen la respuesta conductual ante estos factores ambientales. Además, la interacción de los alelos de algunos polimorfismos genéticos y los estresores ambientales indica que los primeros pueden proteger o predisponer a la comisión de abusos por parte del maltratador. Hay que tener en cuenta que en algunos casos de delincuencia y/o violencia los factores genéticos tienen exactamente el mismo peso que los factores ambientales. Ello ofrece la oportunidad de desarrollar nuevos programas de tratamiento y prevención efectivos.

En definitiva, cabe señalar que se está progresando considerablemente en el conocimiento de los factores genéticos que pueden contribuir tanto a la aparición como al desarrollo e instauración como rasgo de la violencia humana. La investigación animal es necesaria, y tiene que ser tomada como preliminar e informativa, permitiendo indagar en aquellos aspectos que podrían descifrar las claves genéticas más importantes. Los avances provenientes de la genética de la conducta, con el desarrollo de diversas técnicas, como las relacionadas con la identificación de genes concretos y las que analizan el cerebro humano «in vivo», han potenciado la realización de estudios cada vez más meticulosos y precisos. Es fundamental considerar que el ambiente desempeña un papel indispensable en la expresión de un rasgo que tiene una determinada carga genética, por lo que su modulación, control y manipulación pueden ser esenciales para la

## REFERENCIAS

- Achenbach, T. M. (1991). *Manual for the child behavior Checklist/4-18*. Burlington, VT.: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Akar, T., Sayin, A., Bakkaloglu, Z., Cabuk, D. K., Kucukyildirim, S., Demirel, B., ... Mergen, H. (2010). Investigation of serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (variable number of tandem repeats) polymorphisms with suicidal behavior in a Turkish population. *DNA and Cell Biology*, 29, 429-434.
- Alia-Klein, N., Goldstein, R. Z., Kriplani, A., Logan, J., Tomasi, D., Williams, B., ... Fowler, J. S. (2008). Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(19), 5099-5104.
- Baca-García, E., Salgado, B. R., Segal, H. D., Lorenzo, C. V., Acosta, M. N., Romero, M. A., ... De Leon, J. (2005). A pilot genetic study of the continuum between compulsivity and impulsivity in females: the serotonin transporter promoter polymorphism. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 713-717.
- Bah, J., Lindstroem, M., Westberg, L., Mannerasm L., Rydingm E., Henningsson, S., ... Eriksson, E. (2008). Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 162, 221-229.
- Beaver, K. M., Wright, J. P., DeLisi, M., Walsh, A., Vaughn, M. G., Boisvert, D. y Vaske, J. (2007). A gene x gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 3, 30.
- Beaver, K. M., Barnes, J. C. y Boutwell, B. B. (2014). The 2-repeat allele of the MAOA gene confers an increased risk for shooting and stabbing behaviors. *Psychiatric Quarterly*, 85(3), 257-265.
- Beitchman, J. H., Baldassarra, L., Mik, H., De Luca, V., King, N., Bender, D., ... Kennedy, J. L. (2006). Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1103-1105.
- Bellivier, F., Szoke, A., Henry, C., Lacoste, J., Bottos, C., Nosten-Bertrand, M., ... Leboyer, M. (2000). Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 319-322.
- Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L. y Hamer, D. H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genetics*, 12(1), 81-84.
- Birmaher, B., Stanley, M., Greenhill, L., Twomey, J., Gavrilescu, A. y Rabinovich, H. (1990). Platelet imipramine binding in children and adolescents with impulsive behavior. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29(6), 914-918.
- Bondy, B., Buettner, A., y Zill, P. (2006). Genetics of suicide. *Molecular Psychiatry*, 11, 336-351.
- Bortolato, M., Pivac, N., Muck Seler, D., Nikolac Perkovic, M., Pessia, M. y Di Giovanni, G. (2013). The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*, 236, 160-185.
- Brendgen, M., Dionne, G., Girard, A., Boivin, M., Vitaro, F. y Perusse, D. (2005). Examining genetic and environmental effects on social aggression: A study of 6-year-old twins. *Child Development*, 76(4), 930-946.
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H. y Van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science (New York, NY)*, 262(5133), 578-580.
- Burt, A. S. (2009). Are there meaningful etiological differences within antisocial behavior? Results of a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 29, 163-178.
- Byrd, A. L. y Manuck, S. B. (2014). MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behaviour: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biological Psychiatry*, 75, 9-17.
- Campi-Azevedo, A. C., Boson, W., De Marco, L., Romano-Silva, M. A. y Correa, H. (2003). Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicidal behavior. *Molecular Psychiatry*, 8, 899-900.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., ... De Maeyer, E. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science (New York, NY)*, 268(5218), 1763-1766.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... Poulton, R. (2002). Role of genotype in

- the cycle of violence in maltreated children. *Science (New York, NY)*, 297(5582), 851-854.
- Chen, K., Cases, O., Rebrin, I., Wu, W., Gallaher, T. K., Seif, I. y Shih, J. C. (2007). Forebrain-specific expression of monoamine oxidase A reduces neurotransmitter levels, restores the brain structure, and rescues aggressive behavior in monoamine oxidase A-deficient mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(1), 115-123.
- Coccaro, E. F., Bergeman, C. S., Kavoussi, R. J. y Seroczynski, A. D. (1997). Heritability of aggression and irritability: A twin study of the buss-durkee aggression scales in adult male subjects. *Biological Psychiatry*, 41(3), 273-284.
- Congdon, E., Lesch, K. P. y Canli, T. (2008). Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: Implications for impulsivity. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(1), 27-32.
- Connolly, E. J. y Beaver, K. M. (2014). Examining the genetic and environmental influences on self-control and delinquency: results from a genetically informative analysis of sibling pairs. *Journal of Interpersonal Violence*, 29(4), 707-735.
- Courtet, P., Baud, P., Abbar, M., Boulenger, J. P., Castelnaud, D., Mouthon, D., ... Buresi, C. (2001). Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Molecular Psychiatry*, 6, 338-341.
- Craig, I. W. (2007). The importance of stress and genetic variation in human aggression. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 29(3), 227-236.
- Davidge, K. M., Atkinson, L., Douglas, L., Lee, V., Shapiro, S., Kennedy, J. L. y Beitchman, J. (2004). Association of the serotonin transporter and 5HT1Dbeta receptor genes with extreme, persistent and pervasive aggressive behaviour in children. *Psychiatric Genetics*, 14(3), 143-146.
- De Luca, V., Strauss, J. y Kennedy, J. L. (2008). Power based association analysis (PBAT) of serotonergic and noradrenergic polymorphisms in bipolar patients with suicidal behaviour. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 197-203.
- De Luca, V., Tharmalingam, S., Muller, D. J., Wong, G., De Bartolomeis, A. y Kennedy, J. L. (2006). Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behavior: analysis in schizophrenia. *Brain Research*, 1097, 26-30.
- Ducci, F., Enoch, M. A., Hodgkinson, C., Xu, K., Catena, M., Robin, R. W. y Goldman, D. (2008). Interaction between a functional MAOA locus and childhood sexual abuse predicts alcoholism and antisocial personality disorder in adult women. *Molecular Psychiatry*, 13(3), 334-347.
- Epstein, R. P., Benjamin, J. y Belmaker, R. H. (2002). Behavioral genetics, genomics and personality. En R. Plomin, J. DeFries, I. W. Craig y P. McGuffin (ed.), *Behavior genetics in the postgenomic era* (pp. 365-388). Washington, DC: American Psychological Association.
- Eley, T. C., Lichtenstein, P. y Moffitt, T. E. (2003). A longitudinal behavioral genetic analysis of the etiology of aggressive and nonaggressive antisocial behavior. *Development and Psychopathology*, 15(2), 383-402.
- Eley, T. C., Lichtenstein, P. y Stevenson, J. (1999). Sex differences in the etiology of aggressive and nonaggressive antisocial behavior: Results from two twin studies. *Child Development*, 70(1), 155-168.
- Evans, J., Battersby, S., Ogilvie, A. D., Smith, C.A., Harmar, A. J., Nutt, D. J. y Goodwin, G. M. (1997). Association of short alleles of a VNTR of the serotonin transporter gene with anxiety symptoms in patients presenting after deliberate self harm. *Neuropharmacology*, 36, 439-443.
- Eysenck, H. J. y Eysenck, M. W. (1985). *Personality and individual differences. A natural science approach*. Nueva York: Plenum Press.
- Eysenck, H. y Fulker, D. (1982). The components of type A behaviour and its genetic determinants. *Activitas Nervosa Superior; Suppl 3*(Pt 1), 111-125.
- Falconer, D. S. (1989). *Introduction to quantitative genetics*. 3.<sup>a</sup> ed. Harlow: Longman: Cientifical & Technical.
- Foley, D. L., Eaves, L. J., Wormley, B., Silberg, J. L., Maes, H. H., Kuhn, J. y Riley, B. (2004). Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61(7), 738-744.
- Gatewood, J. D., Wills, A., Shetty, S., Xu, J., Arnold, A. P., Burgoyne, P. S. y Rissman, E. F. (2006). Sex chromosome complement and gonadal sex influence aggressive and parental behaviors in mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(8), 2335-2342.
- Gelernter, J., Kranzler, H. y Lacobelle, J. (1998). Population studies of polymorphisms at loci of neuropsychiatric interest (tryptophan hydroxylase (TPH), dopamine transporter protein (SLC6A3), D3 dopamine receptor (DRD3), apolipoprotein E (APOE), mu opioid receptor (OPRM1), and ciliary neurotrophic factor (CNTF)). *Genomics*, 52(3), 289-297.

- Gerra, G., Garofano, L., Castaldini, L., Rovetto, F., Zaimovic, A., Moi, G., ... Donnini, C. (2005). Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. *Journal of Neural Transmission*, *112*, 1397-1410.
- Haberstick, B. C., Lessem, J. M., Hopfer, C. J., Smolen, A., Ehringer, M. A., Timberlake, D. y Hewitt, J. K. (2005). Monoamine oxidase A (MAOA) and antisocial behaviors in the presence of childhood and adolescent maltreatment. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *135B*(1), 59-64.
- Haberstick, B. C., Schmitz, S., Young, S. E. y Hewitt, J. K. (2006). Genes and developmental stability of aggressive behavior problems at home and school in a community sample of twins aged 7-12. *Behavior Genetics*, *36*(6), 809-819.
- Haberstick, B. C., Smolen, A. y Hewitt, J. K. (2006). Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children. *Biological Psychiatry*, *59*, 836-843.
- Hallikainen, T., Saito, T., Lachman, H. M., Volavka, J., Pohjalainen, T., Ryyanen, O. P., ... Tiihonen, J. (1999). Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Molecular Psychiatry*, *4*, 385-388.
- Hudziak, J. J., Van Beijsterveldt, C. E., Bartels, M., Rietveld, M. J., Rettew, D. C., Derks, E. M. y Boomsma, D. I. (2003). Individual differences in aggression: Genetic analyses by age, gender, and informant in 3-, 7-, and 10-year-old dutch twins. *Behavior Genetics*, *33*(5), 575-589.
- Jacobs, P. A., Brunton, M., Melville, M. M., Brittain, R. P. y McClellent, W. F. (1965). Aggressive behavior, mental sub-normality and the XYY male. *Nature*, *208*(5017), 1351-1352.
- Kendler, K. S. (2005). Psychiatric genetics: A methodologic critique. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(1), 3-11.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I. W. y Moffitt, T. E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *11*(10), 903-913.
- Kolla, N. J., Attard, S., Craig, G., Blackwood, N. y Hodgins, S. (2014). Monoamine oxidase A alleles in violent offenders with antisocial personality disorder: high activity associated with proactive aggression. *Criminal Behaviour and Mental Health*, *24*(5), 368-372.
- Koolhaas, J. M., Korte, S. M., De Boer, S. F., Van Der Vegt, B. J., Van Reenen, C. G., ... Blokhuis, H. J. (1999). Coping styles in animals: Current status in behavior and stress-physiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *23*(7), 925-935.
- Kreek, M. J., Nielsen, D. A., Butelman, E. R. y LaForge, K. S. (2005). Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neuroscience*, *8*(11), 1450-1457.
- Kruesi, M. J., Hibbs, E. D., Zahn, T. P., Keysor, C. S., Hamburger, S. D., Bartko, J. J. y Rapoport, J. L. (1992). A 2-year prospective follow-up study of children and adolescents with disruptive behavior disorders. Prediction by cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid, and autonomic measures? *Archives of General Psychiatry*, *49*(6), 429-435.
- Le Roy, I., Mortaud, S., Tordjman, S., Donsez-Darcel, E., Carlier, M., Degrelle, H. y Roubertoux, P. L. (1999). Genetic correlation between steroid sulfatase concentration and initiation of attack behavior in mice. *Behavior Genetics*, *29*(2), 131-136.
- Lesch, K. P. y Merschdorf, U. (2000). Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behavioral Sciences & Law*, *18*, 581-604.
- Li, D. y He, L. (2007). Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Molecular Psychiatry*, *12*, 47-54.
- Ligthart, L., Bartels, M., Hoekstra, R. A., Hudziak, J. J. y Boomsma, D. I. (2005). Genetic contributions to subtypes of aggression. *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, *8*(5), 483-491.
- Malloy-Diniz, L. F., Neves, F. S., De Moraes, P. H. P., De Marco, L. A., Romano-Silva, M. A., Krebs, M. O. y Correa, H. (2011). The 5-HTTLPR polymorphism, impulsivity and suicide behavior in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *133*(1-2), 221-226.
- Maxson, S. C. (1996). Searching for candidate genes with effects on an agonistic behavior, offense, in mice. *Behavior Genetics*, *26*(5), 471-476.
- Mednick, S. A. y Christiansen, K. O. (1977). *Biosocial bases of criminal behavior*. Nueva York: Gardner Press.
- Miczek, K. A., De Almeida, R. M., Kravitz, E. A., Rissman, E. F., De Boer, S. F. y Raine, A. (2007). Neurobiology of escalated aggression and violence. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(44), 11803-11806.

- Miczek, K. A., Maxson, S. C., Fish, E. W. y Faccidomo, S. (2001). Aggressive behavioral phenotypes in mice. *Behavioural Brain Research*, 125(1-2), 167-181.
- Mik, H. M., Ehtesham, S., Baldassarra, L., De Luca, V., Davidge, K., Bender, D., ... Beitchman, J. H. (2007). Serotonin system genes and childhood-onset aggression. *Psychiatric Genetics*, 17(1), 11.
- Miles, D. R. y Carey, G. (1997). Genetic and environmental architecture of human aggression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 72(1), 207-217.
- Moffitt, T. E. (1993). Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: A developmental taxonomy. *Psychological Review*, 100(4), 674-701.
- Moffitt, T. E. (2005). The new look of behavioral genetics in developmental psycho-pathology: gene-environment interplay in antisocial behaviors. *Psychological Bulletin*, 131(4), 533-554.
- Mossner, R., Albert, D., Persico, A. M., Hennig, T., Bengel, D., Holtmann, B., ... Lesch, K. P. (2000). Differential regulation of adenosine A(1) and A(2A) receptors in serotonin transporter and monoamine oxidase A-deficient mice. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 10(6), 489-493.
- Neale, M. y Cardon, L. (1992). *Methodology for genetic studies of twins and families*. NATO.
- Nelson, R. J. y Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(7), 536-546.
- Neves, F. S., Silveira, G., Romano-Silva, M. A., Malloy-Diniz, L., Ferreira, A. A., De Marco, L. y Correa, H. (2008). Is the 5-HTTLPR polymorphism associated with bipolar disorder or with suicidal behavior of bipolar disorder patients? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147, 114-116.
- Neves, F. S., Malloy-Diniz, L. F., Romano-Silva, M. A., Aguiar, G. C., De Matos, L. O. y Correa, H. (2010). Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? *Journal of Affective Disorders*, 125, 98-102.
- New, A. S., Gelernter, J., Yovell, Y., Trestman, R. L., Nielsen, D. A., Silverman, J., ... Siever, L. J. (1998). Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: A preliminary study. *American Journal of Medical Genetics*, 81(1), 13-17.
- Newman, T. K., Syagailo, Y. V., Barr, C. S., Wendland, J. R., Champoux, M., Graessle, M., ... Lesch, K. P. (2005). Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys. *Biological Psychiatry*, 57(2), 167-172.
- Ni, X., Sicard, T., Bulgin, N., Bismil, R., Chan, K., McMain, S. y Kennedy, J. L. (2007). Monoamine oxidase a gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatric Genetics*, 17(3), 153-157.
- Nicolas, L. B., Pinoteau, W., Papot, S., Routier, S., Guillaumet, G. y Mortaud, S. (2001). Aggressive behavior induced by the steroid sulfatase inhibitor COUMATE and by DHEAS in CBA/H mice. *Brain Research*, 922(2), 216-222.
- Nielsen, D. A., Goldman, D., Virkkunen, M., Tokola, R., Rawlings, R. y Linnoila, M. (1994). Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 34-38.
- Niv, S., Tuvblad, C., Raine, A. y Baker, L. A. (2013). Aggression and Rule-breaking: Heritability and stability of antisocial behavior problems in childhood and adolescence. *Journal of Criminal Justice*, 41(5), 285-291.
- Parmigiani, S., Palanza, P., Rogers, J. y Ferrari, P. F. (1999). Selection, evolution of behavior and animal models in behavioral neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(7), 957-969.
- Patkar, A. A., Berrettini, W. H., Hoehe, M., Thornton, C. C., Gottheil, E., Hill, K. y Weinstein, S. P. (2002). Serotonin transporter polymorphisms and measures of impulsivity, aggression, and sensation seeking among african-american cocaine-dependent individuals. *Psychiatry Research*, 110(2), 103-115.
- Plomin, R., DeFries, J., McClearn, G. y McGuffin, P. (2008). *Behavioral genetics*. Nueva York: Worth Publishers.
- Polderman, T. J., Benyamin, B., De Leeuw, C. A., Sullivan, P. F., Van Bochoven, A., Visscher, P. M. y Posthuma, D. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature Genetics*, doi: 10.1038/ng.3285.
- Popma, A. y Raine, A. (2006). Will future forensic assessment be neurobiologic? *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15(2), 429-44, ix.
- Popova, N. K. (2008). From gene to aggressive behavior: The role of brain serotonin. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 38(5), 471-475.
- Raine, A. (2002). Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: A review. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 30(4), 311-326.
- Retz, W., Retz-Junginger, P., Supprian, T., Thome, J. y Rosler, M. (2004). Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: Relation with personality disorders, impulsivity, and childhood



- ADHD psychopathology. *Behavioral Sciences & the Law*, 22(3), 415-425.
- Rhee, S. H. y Waldman, I. D. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Bulletin*, 128(3), 490-529.
- Rowe, D. C., Vazsonyi, A. T. y Flannery, D. J. (1995). Sex-differences in crime—do means and within-sex variation have similar causes. *Journal of Research in Crime and Delinquency*, 32, 84-100.
- Rushton, J. P., Fulker, D. W., Neale, M. C., Nias, D. K. y Eysenck, H. J. (1986). Altruism and aggression: The heritability of individual differences. *Journal of Personality and Social Psychology*, 50(6), 1192-1198.
- Sakai, J. T., Young, S. E., Stallings, M. C., Timberlake, D., Smolen, A., Stetler, G. L. y Crowley, T. J. (2006). Case-control and within-family tests for an association between conduct disorder and 5HTTLPR. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics*, 141, 825-832.
- Schaeffer, C. M., Petras, H., Jalongo, N., Poduska, J. y Kellam, S. (2003). Modeling growth in boys' aggressive behavior across elementary school: Links to later criminal involvement, conduct disorder, and antisocial personality disorder. *Developmental Psychology*, 39(6), 1020-1035.
- Shih, J. C., Chen, K. y Ridd, M. J. (1999). Monoamine oxidase: From genes to behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 197-217.
- Siever, L. J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *The American Journal of Psychiatry*, 165(4), 429-442.
- Silva, H., Iturra, P., Solari, A., Villarroel, J., Jerez, S., Jimenez, M., ... Bustamante, M. L. (2010). Fluoxetine response in impulsive-aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder. *Psychiatric Genetics*, 20, 25-30.
- Sluyter, F., Keijser, J. N., Boomsma, D. I., Van Doornen, L. J., Van den Oord, E. J. y Snieder, H. (2000). Genetics of testosterone and the aggression-hostility-anger (AHA) syndrome: A study of middle-aged male twins. *Twin Research: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 3(4), 266-276.
- Tellegen, A., Lykken, D. T., Bouchard, T. J. Jr., Wilcox, K. J., Segal, N. L. y Rich, S. (1988). Personality similarity in twins reared apart and together. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1031-1039.
- Tiihonen, J., Rautiainen, M. R., Ollila, H. M., Repo-Tiihonen, E., Virkkunen, M., Palotie, A., ... Paunio, T. (2014). Genetic background of extreme violent behavior. *Molecular Psychiatry*, doi: 10.1038/mp.2014.130.
- Tuvblad, C. y Beaver, K. M. (2013). Genetic and environmental influences on antisocial behavior. *Journal of Criminal Justice*, 41(5), 273-276.
- Twitchell, G. R., Hanna, G. L., Cook, E. H., Fitzgerald, H. E., Little, K. Y. y Zucker, R. A. (1998). Overt behavior problems and serotonergic function in middle childhood among male and female offspring of alcoholic fathers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22(6), 1340-1348.
- Van Beijsterveldt, C. E., Bartels, M., Hudziak, J. J. y Boomsma, D. I. (2003). Causes of stability of aggression from early childhood to adolescence: A longitudinal genetic analysis in dutch twins. *Behavior Genetics*, 33(5), 591-605.
- Veenema, A. H. y Neumann, I. D. (2007). Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping: A comparative study in mouse and rat selection lines. *Brain, Behavior and Evolution*, 70(4), 274-285.
- Veenema, A. H., Torner, L., Blume, A., Beiderbeck, D. I. y Neumann, I. D. (2007). Low inborn anxiety correlates with high intermale aggression: Link to ACTH response and neuronal activation of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Hormones and Behavior*, 51(1), 11-19.
- Vermeiren, R. (2003). Psychopathology and delinquency in adolescents: A descriptive and developmental perspective. *Clinical Psychology Review*, 23(2), 277-318.
- Verona, E., Joiner, T. E., Johnson, F. y Bender, T. W. (2006). Gender specific gene-environment interactions on laboratory-assessed aggression. *Biological Psychology*, 71(1), 33-41.
- Vierikko, E., Pulkkinen, L., Kaprio, J., Viken, R. y Rose, R. (2003). Sex differences in genetic and environmental effects on aggression. *Aggressive Behavior*, 29, 55-68.
- Waldman, I. D. y Rhee, S. (2006). Genetic and environmental influences on psychopathy and antisocial behavior. En C. J. Patrick (ed.), *Handbook of psychopathy*. Nueva York: Guilford.
- Wang, P., Niv, S., Tuvblad, C., Raine, A. y Baker, L. A. (2013). The genetic and environmental overlap between aggressive and non-aggressive antisocial behavior in children and adolescents using the self-report delinquency interview (SR-DI). *Journal of Criminal Justice*, 41(5), 277-284.

---

## NOTAS

\* Parte de los contenidos de este capítulo han sido previamente publicados: Rebollo, I., Polderman, T. y Moya Albiol, L. Genética de la violencia humana. *Revista de Neurología*, 50(90), 533-540. Reimpreso de la *Revista de*



*Neurología*, 2010 con el permiso de Viguera Editores (artículo actualizado).

# La agresividad humana y el sistema inmune

ESPERANZA GONZÁLEZ BONO

LUIS MOYA ALBIOL

## 1. INTRODUCCIÓN

Este capítulo pretende recopilar lo que sabemos del nexo entre agresividad y salud a través de la actividad del Sistema Inmune (SI). En otras palabras, ser más o menos agresivo ¿se asocia a estados de mayor vulnerabilidad biológica? Si la respuesta a esta pregunta fuera afirmativa, la agresión tendría un coste para el individuo. Si, por el contrario, la agresividad se asocia a un mejor funcionamiento del SI (inmunocompetencia), ¿podríamos estar asistiendo a un mecanismo adaptativo por el que las personas más agresivas, y, por tanto, más proclives a situaciones de riesgo con lesiones, infecciones, etc., contarían con una protección adicional frente a estas situaciones? En pocas palabras, se trata de conocer las posibles consecuencias que los cambios en la conducta agresiva tienen sobre la salud.

Pero estas cuestiones no son las únicas a resolver. La relación entre los parámetros biológicos y la mayoría de las conductas (y la agresiva no es una excepción) es compleja. En esa mayoría de conductas observadas, la comunicación inmunidad-conducta es bidireccional. Sin embargo, en el caso de la conducta agresiva son escasos los datos con los que contamos en este punto. Es decir, cabe preguntarse también si modificaciones en el SI pueden producir alteraciones conductuales, bien exacerbando, desencadenando o mitigando una conducta agresiva en determinadas condiciones.

Antes de entrar en materia conviene hacer ciertas consideraciones. Este capítulo se centra en la conducta agresiva de los seres humanos y, ésta es la primera de las sorpresas, la agresividad es muy frecuente en nuestra vida cotidiana, pero los estudios son escasos. Existen estudios con animales de diferentes especies, gran parte de ellos encaminados a conocer los mecanismos subyacentes al animal derrotado o, en otras palabras, a la víctima. Aunque la utilidad de estos estudios es innegable, ya que pueden examinar la agresión mediante técnicas que no se pueden emplear en seres humanos por razones éticas obvias, los resultados dejan cuestiones abiertas. Además, la extrapolación de los resultados en animales a la explicación de la conducta agresiva en seres humanos plantea serias dificultades. La agresión, en la mayor parte de especies estudiadas, se manifiesta en forma de conductas estereotipadas encaminadas a aumentar la

territorialidad o el acceso a la comida y las hembras, aumentando así la posibilidad de supervivencia y reproducción y aminorando la agresión entre géneros. Sus consecuencias no suelen implicar la muerte del contrincante, ya que suele ir encaminada a un objetivo claro, por lo que, en ese sentido, no es desproporcionada. En seres humanos, la agresividad puede tomar múltiples formas, desde la conducta agresiva explícita hasta la hostilidad o dominancia más o menos encubierta (Blanchard y Blanchard, 2003). El objetivo perseguido por el despliegue de la conducta también es más variable, y no sólo puede basarse en el acceso a los recursos, la supervivencia o la reproducción, sino también en aspectos tan subjetivos como la propia autoestima, la percepción de control, la propia percepción de status en una jerarquía, etc. La agresión entre géneros y la muerte intencionada de la víctima se produce de manera más frecuente. Además, la capacidad cognitiva y tecnológica, un rasgo exclusivamente humano, posibilita que exterminemos masivamente a congéneres sin una confrontación cara a cara. Por último, en seres humanos también se dan más casos de violencia/agresividad asociada a otras psicopatologías, tales como esquizofrenia, tumores cerebrales, etc., que en el resto de especies. Así pues, en este capítulo nos centraremos básicamente en los estudios realizados con seres humanos.

Así, en un primer apartado, describiremos brevemente los distintos componentes del SI. Posteriormente, describiremos la relación entre el SI y la agresividad en seres humanos a través de datos clínicos en pacientes en los que se manipula la inmunidad observándose los cambios conductuales y en aquellos en los que existe un alto nivel de agresividad, y son los parámetros inmunológicos los que se registran. A continuación, situaremos brevemente el estado actual de la cuestión y revisaremos lo que conocemos acerca de las relaciones entre inmunidad y agresividad en la población general, en gran parte gracias al interés suscitado por las patologías cardiovasculares como un tema de salud pública. Por último, examinaremos los posibles mecanismos subyacentes a las relaciones descritas a lo largo de este capítulo y recopilaremos las conclusiones que se pueden extraer y que determinan en gran medida las directrices en el futuro de esta línea de investigación.

## **2. NOCIONES BÁSICAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO**

¿Por qué el SI en un libro sobre agresión? Tradicionalmente, el SI ha sido considerado como el único responsable de la defensa del organismo frente a la amenaza continua de los agentes nocivos, para que sus consecuencias no trascendieran dando lugar a una patología. En este sentido, se entendía que era un sistema que se autorregulaba y que funcionaba independiente de otros sistemas del organismo (Ader, 2000). Hoy sabemos que no es así. El SI convive en continuo diálogo con el Sistema Endocrino (SE) y con el Sistema Nervioso (SN), ambos implicados en la regulación de las conductas, entre ellas la agresiva. Por ello, en este apartado entraremos a describirlo brevemente, pero también a

conocer parte de la red de comunicaciones de este sistema, especialmente, con el SN.

El SI está formado por órganos y células que nos defienden de los agentes que potencialmente supongan una amenaza biológica y que denominaremos **antígenos**, como virus, bacterias, hongos y parásitos o incluso células propias que han mutado y se han convertido en tumorales. Para ello, cuenta con *órganos* como la médula ósea, el timo, el bazo, los ganglios linfáticos, las amígdalas, las placas de Peyer y con mucosas ricas en células inmunitarias que recubren otros órganos y tejidos especialmente vulnerables, como ocurre con los tractos gastrointestinal y respiratorio. En estos órganos se diferencian o acumulan *células inmunitarias* que circulan por la sangre patrullando por todo nuestro organismo, entrando y saliendo de órganos. Las células con mayor protagonismo inmunitario son los glóbulos blancos o leucocitos de nuestra sangre. Existen diversas clasificaciones de los leucocitos, pero una de ellas puede ser en granulocitos, monocitos/macrófagos, asesinas naturales, o *natural killers* (NK), y linfocitos, cada uno de ellos con cierta especialización funcional. Los granulocitos vienen a ser entre el 45 por 100 y el 80 por 100 de los leucocitos, y, entre ellos, las células más numerosas son los neutrófilos, que se acumulan en los lugares de inflamación.

La *inflamación* es una de las primeras señales de advertencia de una invasión por antígenos, y se manifiesta por un aumento de la temperatura de la zona y de la irrigación sanguínea, responsable del enrojecimiento. Es una estrategia del SI que merece una consideración especial, ya que en sí misma es un mecanismo adaptativo porque implica la llegada de más sangre y con ella más células inmunitarias que colaboran en la defensa. Sin embargo, cuando se produce en determinadas regiones, cursa con dolor o puede dar lugar a procesos patológicos severos. Estos neutrófilos que acuden a los lugares de inflamación fagocitan, literalmente «engullen», al antígeno mediante invaginaciones de membrana formando un saco (fagosoma) al que posteriormente se unirá un lisosoma lleno de enzimas que digieren y destruyen al invasor. Tras la muerte del antígeno, el neutrófilo muere, formando el pus, y otras células, como los monocitos/macrófagos, toman el relevo en la defensa amplificando el proceso inflamatorio. Las NK, por su parte, se encargan de destruir células del propio organismo que han sufrido una mutación y se han convertido en cancerígenas o células infectadas por virus, liberando sustancias químicas que desencadenan un programa interno de suicidio celular, es decir, destruyen células que ya han sido infectadas y cuya supervivencia supondría una amenaza para el organismo.

Todas estas células y otras que describiremos posteriormente son capaces de coordinarse para articular una respuesta conjunta mediante un sistema de comunicación basado en la secreción de sustancias denominadas citoquinas. Éstas son, en realidad, familias de sustancias como las interleuquinas (IL), los interferones (IFN) o los factores de necrosis tumoral (TNF), y mientras que algunas de ellas favorecen la inflamación (las proinflamatorias), otras la inhiben (las antiinflamatorias). Además, son sustancias capaces de acceder al SN central atravesando la barrera hematoencefálica y actuando como

neuromoduladores. Por ello, son consideradas los principales comunicadores entre el SI y el SN.

Otro sistema de comunicación, el *sistema del complemento*, es activado por células ya comprometidas en la defensa, y se compone de una serie de proteínas capaces de reaccionar con la membrana del invasor para producir su lisis (muerte celular). Un caso particular es el de la proteína C reactiva (PCR), capaz de unirse a la proteína C de los neumococos, facilitando así la fagocitosis. Por este tipo de acciones, células como los linfocitos T o los linfocitos B pueden darse por enterados de la amenaza y poner en marcha la denominada *respuesta inmune específica*, elaborada con información concreta del antígeno. Es una respuesta más lenta, pero más elaborada que la formada por células como los neutrófilos o los monocitos, cuenta con memoria y esa peculiaridad la hace muy valiosa si el antígeno vuelve a ser una amenaza en el futuro.

Los *linfocitos T y los B*, una vez han madurado con información del antígeno invasor, proliferan dando lugar a células hijas que ya están «instruidas» en la identidad del antígeno. Estas células «patrullan» por todo el organismo en busca de señales coincidentes con la información recibida (células plasmáticas) o permanecen inactivas por si en el futuro el organismo es invadido por ese mismo antígeno (células de memoria). Ambos tipos de linfocitos maduran y se especializan mediante procesos y órganos diferentes, y actúan de manera distinta frente al antígeno. Los linfocitos B emplean un procedimiento químico secretando sustancias conocidas como anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig), como la IgG, la IgM, la IgD, la IgA y la IgE, de ahí que se les conozca como *inmunidad humoral* (por humores). Los linfocitos T, en cambio, actúan en coordinación con los linfocitos B, pero el procedimiento de las células T para anular al antígeno se realiza de manera directa célula-célula, no mediante sustancias, por lo que la acción de estas células se ha calificado de *inmunidad celular*. Existen diferentes tipos de linfocitos T, como los linfocitos T colaboradores o helper (Th), que inician la respuesta, regulan la movilización de otras células y aumentan la efectividad en la fagocitosis de las células movilizadas; los linfocitos T citotóxicos, con capacidad de matar células, y los linfocitos T supresores, que suprimen la respuesta una vez anulada la amenaza. Un esquema resumido de los componentes celulares se muestra en la tabla 15.1.

TABLA 15.1

*Esquema de la respuesta inmune con las principales células implicadas en cada línea de defensa, sus funciones más destacables y los tipos de inmunidad*

Líneas de defensa	Células implicadas	Función	Inmunidad
Primera	Barreras naturales Mucosas		
Segunda (inflamación)	Neutrófilos Macrófagos	Fagocitosis Fagocitosis y presentación	Inespecífica

	Células dendríticas	Presentación	
Tercera	NK	Citotoxicidad*	Inespecífica
	Linfocitos B	Citotoxicidad y memoria	Específica humoral
	Linfocitos T	Citotoxicidad y memoria	Específica celular

\* La citotoxicidad es la capacidad de inducir la muerte del antígeno.

El SI permanece bajo la regulación del SN, principalmente del hipotálamo. El hipotálamo es

un gran centro integrador de información procedente del interior del organismo, de otras regiones cerebrales, como la corteza cerebral y el sistema límbico, y del exterior, mediante los órganos de los sentidos. A partir de esta información, regula al SN Autónomo (SNA), cuya rama simpática enerva los órganos implicados en la maduración y especialización de las células inmunitarias, y libera neurotransmisores en las cercanías de células inmunitarias como los macrófagos, los linfocitos T, los granulocitos y las NK (Felten y cols., 1991; Felten, 2000, y Caballero y cols., 2001). Pero la comunicación no fluye sólo en una dirección. El SN recibe también información sobre el curso de la respuesta inmune. De hecho, cuando hay un determinado nivel de anticuerpos en sangre como resultado de una respuesta inmune, las neuronas hipotalámicas aumentan su tasa de disparo, y se producen aumentos en la actividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA), con la consiguiente liberación de glucocorticoides (Haddad y cols., 2002).

Los glucocorticoides son los principales reguladores de la inmunidad, interviniendo en la selección de los linfocitos T en el timo, en el tráfico de células inmunes desde la sangre a los tejidos y en la liberación de citoquinas por las células (Caballero y cols., 2001). Un papel especialmente interesante de los glucocorticoides sobre la inmunidad es la regulación del equilibrio entre los linfocitos T tipo 1 y 2 (Th1 y Th2). Niveles altos de glucocorticoides suprimen los Th1, aumentan los Th2, y esto propicia una mayor susceptibilidad a las infecciones y al cáncer. Este perfil se observa en cuadros clínicos como, por ejemplo, la depresión. Por el contrario, bajas concentraciones de cortisol (C) o corticosterona (en estudios con animales) aumenta los Th1, suprime los Th2 y protege contra las infecciones, pero aumenta la susceptibilidad a la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica, a alteraciones autoinmunes y a enfermedades inflamatorias. Este perfil es más común en las personas con personalidad antisocial. Así, los glucocorticoides favorecen un perfil determinado de patologías mediando en nuestra inmunidad.

### **3. LA RELACIÓN BIDIRECCIONAL ENTRE LA AGRESIVIDAD Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO: ESTUDIOS CLÍNICOS**

A la hora de confirmar si la agresividad se encuentra asociada a la inmunidad resulta especialmente interesante conocer si existe una covariación entre ambas. Es decir, si

determinados niveles de agresividad conllevan un perfil inmunológico concreto y, en la otra dirección, si cambios en el SI implican una modificación de la agresividad. Al examinar el primer aspecto, son especialmente útiles los datos inmunológicos recogidos a partir de muestras con problemas de personalidad antisocial y/o conductas agresivas. Al de examinar el segundo aspecto, cabe recordar que es muy probable que sean las citoquinas las principales responsables de esta comunicación y que, por ello, son especialmente útiles los datos sobre cambios en agresividad en pacientes con cáncer o hepatitis C, entre otros, a los que se les administran dosis de citoquinas muy superiores a las fisiológicas como parte de su tratamiento.

### **3.1. El Sistema Inmunológico de personas con personalidad antisocial**

Los escasos estudios con este tipo de muestras hacen especial hincapié en mecanismos diferentes, aunque relacionados, con los sistemas de neurotransmisores y con los glucocorticoides como reguladores de la inmunidad. Esta población, propensa a violar las reglas, agredir, robar, mentir y eludir responsabilidades, muestra una actividad del eje HHA, tanto en situaciones basales como en situaciones de respuesta, muy inferior a la de hombres y chicos sin estos problemas de conducta. En chicas, un estudio realizado por Pajer y cols. (2002) con 93 chicas adolescentes (entre 15 y 17 años), de las cuales 52 presentaban conducta antisocial según los criterios del DSM-IV (arrestos policiales, robo con intimidación, crueldad con animales o personas, etc.) y 41 que no los presentaban, pretendía comprobar si existe un desequilibrio entre los Th1 y los Th2 en este tipo de muestras. Los resultados revelan que el grupo de las personas con desorden conductual tienen niveles de C inferiores y una ratio IgG3:4 superior a las controles (IgG3 e IgG4 son indicadores de la actividad Th1 y Th2, respectivamente). Cuando se distribuyó al grupo con desorden entre las 35 agresivas y las 17 con desorden pero no agresivas, no se encontraron diferencias en la ratio IgG3:4 entre estos subgrupos.

Así, el eje HHA parece relevante en los mecanismos de la agresión humana, incluyendo los desórdenes de conducta y el desorden de personalidad antisocial. Pero, además, la hipoactividad de este eje en esta población puede tener un proceso autoinmune en la base. Si esto es así, el SI interferiría en el eje a nivel de corticotropina o de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), propiciando una hiporresponsividad de los glucocorticoides. Un estudio de Fetissov y cols. (2006) ha comparado los niveles de anticuerpos reactivos contra la corticotropina en varios grupos de sujetos: de 20 personas jóvenes diagnosticadas de desorden conductual según el DSM-IV, un grupo de 20 prisioneros hombres con un historial de actos de violencia y 22 personas como control. Pues bien, los pacientes con desórdenes conductuales y los prisioneros mostraban niveles significativamente superiores de autoanticuerpos del tipo IgG e IgM frente a la ACTH que el grupo control.

En resumen, los escasos datos con los que contamos en cuanto al posible nexo entre

la personalidad antisocial y los parámetros inmunológicos ofrecen resultados muy sutiles. El hecho de que en esta población se hayan encontrado niveles bajos de glucocorticoides, atribuibles a un proceso autoinmune, sugiere que la inmunidad ejerce un papel indirecto a través del sistema neuroendocrino en este tipo de conductas. No obstante, estas conclusiones deben tomarse con cautela en la medida en que es necesario un cuerpo de datos mayor en el que se contemplen otras variables y factores que puedan intervenir en esta conducta.

### **3.2. Estudios con administración de citoquinas en pacientes**

En pacientes con hepatitis C, por ejemplo, el tratamiento más efectivo y disponible es una combinación de interferón alfa (IFN $\alpha$ ) y ribavirina, pero el IFN $\alpha$  produce efectos neuropsiquiátricos como ansiedad, episodios maníacos y un aumento en la irritabilidad durante la terapia que suelen ser responsables de la temprana discontinuidad del tratamiento. De hecho, en una muestra de 74 pacientes con hepatitis C se ha asociado la baja adherencia al tratamiento con los problemas interpersonales y las puntuaciones en altas en cólera/hostilidad que se presentan con esta medicación (Kraus y cols., 2001). Constant y cols. (2005) informaron que la ocurrencia de síntomas neuropsiquiátricos del DSM-IV durante las 12 primeras semanas de terapia con IFN $\alpha$  es del 60 por 100 en cuanto a episodios maníacos irritables o hipomaníacos y del 40 por 100 de la depresión, presentando también tensión, irritabilidad, agitación motora y conductas agresivas. Estas manifestaciones aumentaron en la semanas cuarta y decimosegunda del tratamiento en los pacientes con alteraciones del estado de ánimo, pero no en aquellos que no padecían estas alteraciones. Con tratamientos más largos de IFN $\alpha$  combinado con ribavirina, también se ha observado un aumento significativo de la cólera/hostilidad no encontrada en las personas sin tratamiento (Kraus y cols., 2003). Estas manifestaciones surgieron, en un 24,5 por 100 de los casos, a los 6/8 meses de empezar la inmunoterapia, pero especialmente en los pacientes a los que se les administró la combinación de los dos fármacos, lo que hace sospechar un efecto dosis-dependiente. Tras finalizar el tratamiento, las puntuaciones en cólera volvieron a los niveles iniciales.

En conclusión, la administración de altas dosis de citoquinas provoca una facilitación de la agresividad. Esta afirmación, junto con los modestos resultados sobre las diferencias en el SI de personas con problemas de personalidad antisocial, hace sospechar una relación bidireccional entre inmunidad y conducta. No obstante, es necesario aumentar el cuerpo de datos, especialmente en muestras con niveles altos de agresividad/agresión, en primer lugar, porque ayuda a conocer los mecanismos por los que las emociones y la salud se intrincan en rangos altos de esta dimensión psicológica, y, en segundo lugar, porque nos ayuda a comprender la idiosincrasia de una población de riesgo social para la que conviene desarrollar planteamientos preventivos y/o terapéuticos.



#### **4. LA AGRESIÓN Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN SERES HUMANOS: ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN**

Los datos clínicos descritos previamente, provenientes de la manipulación del SI o de la observación de individuos con una agresividad exacerbada, hacen sospechar que existe una influencia mutua entre el SI y la agresividad. Pero cuando ampliamos la perspectiva y observamos tanto datos de animales como de personas de la población general sin manipulación inmunológica o problemas de personalidad antisocial, se nos revela una realidad más compleja. En este contexto, es difícil saber si la agresividad/hostilidad se relaciona con un SI más fortalecido o no. De hecho, los datos parecen dividir las opiniones.

Por un lado, experimentos realizados con monos muestran que los animales altamente agresivos tienen mayor número de linfocitos que los menos agresivos. Estos datos harían pensar que la agresividad se asocia a una inmunidad más eficaz. Un posible argumento que avala esta hipótesis es que la agresión es necesaria para conseguir hembras y comida, pero también aumenta la probabilidad de que haya más heridas que requieran una inmunidad más eficaz, por lo que la asociación entre agresividad e inmunidad tendría un valor adaptativo (Granger y cols., 2000).

Por otro lado, si observamos datos del ámbito clínico, parece que puntuaciones altas en cólera y hostilidad predicen enfermedades relacionadas con el SI, tales como la artritis reumatoide y las neoplasias malignas. Aunque estos resultados deben tomarse con cautela, ya que son personas con estilos de vida poco saludables, tales como tabaquismo, abuso de drogas, alcohol, etc. que pueden comprometer la inmunidad (Granger y cols., 2000), hay más datos que avalan esta hipótesis. Por ejemplo, es reconocido que los machos en los vertebrados, que son más agresivos, presentan una menor inmunocompetencia que las hembras. Estas diferencias se han atribuido, al menos en parte y no de manera unánime, a los diferentes niveles de testosterona (T) de ambos sexos. De hecho, se ha descrito un efecto inmunosupresor tras la administración de T, aunque de manera variable en función de las dosis y del tipo de respuesta inmune evaluada (Hau, 2007), y los niveles de T se han asociado a mayor agresividad, dominancia y comportamientos antisociales en animales y humanos. Así pues, estos datos apoyarían la idea de que agresión e inmunidad se relacionan inversamente. Pues bien, esta es la segunda hipótesis considerada en la actualidad y, como puede apreciarse, contradice a la primera.

Un ejemplo que ilustra este punto es el estudio de Granger y colaboradores (2000). En él se evaluó la conducta agresiva en función de los síntomas del DSM-III para el desorden de personalidad antisocial de 4.415 soldados y se midieron los niveles de T junto con diferentes parámetros del SI. Los resultados mostraron que la conducta agresiva se relacionó significativa y positivamente con el número total de linfocitos, de linfocitos T colaboradores, de linfocitos T citotóxicos, de linfocitos B, de monocitos y

con niveles de IgM. Esta relación era especialmente robusta con los linfocitos B y los T colaboradores porque persistía incluso cuando se controlaban estadísticamente aspectos como la edad, los niveles de T o los estilos de vida poco saludables. Sin embargo, en este estudio se vislumbra la complejidad del tema y la necesidad de atender a las diferencias individuales. De hecho, la agresividad se asociaba a los linfocitos B y los T colaboradores, pero sólo en aquellos individuos con un nivel de agresividad intermedio, no en los poco agresivos o en los muy agresivos. Ante estos resultados, el siguiente paso fue examinar el posible papel de la T en estas diferencias. Los niveles de T se relacionaban positivamente con la agresión y con gran parte de las variables inmunológicas medidas, pero también con conductas de riesgo. Lo interesante eran los resultados con los linfocitos T colaboradores: cuando los soldados tenían niveles intermedios de testosterona del orden de 800 ng/dl, a más T, más linfocitos, pero esta relación no era cierta entre soldados con niveles superiores de la hormona.

Resumiendo, el número de linfocitos T se relacionaba positivamente con la conducta agresiva, siempre y cuando los sujetos (hombres) mostraran un nivel intermedio de agresividad y de testosterona. Estos resultados tienen importantes implicaciones, algunas de las cuales son las siguientes:

- a) La inmunidad, atendiendo al número de linfocitos T colaboradores, se asocia a la conducta agresiva y a posibles lesiones fruto de una contienda. Esto podría suponer un mecanismo adaptativo por el que se confiere una mayor protección biológica en contextos de riesgo biológico para el individuo.
- b) Este valor adaptativo no se da uniformemente en todos los individuos o contextos, sino que hay que atender a las diferencias individuales. Sólo se da en individuos con niveles intermedios de agresión asociada a niveles intermedios de testosterona, no los altamente agresivos. Por tanto, es plausible pensar que la relación agresividad-inmunidad obedezca a un patrón de relación en U-invertida más que a una distribución lineal.
- c) No es previsible que los resultados de los estudios que empleen muestras con diferentes niveles de agresividad sean comparables, y, si se pretende extraer conclusiones homogéneas, es preciso describir exhaustivamente las características de la muestra. Por esta razón, en este capítulo se repasarán separadamente los resultados procedentes de personas diagnosticadas con personalidad antisocial o con antecedentes delictivos de aquellas procedentes de la población general.

Las diferencias individuales no es el único aspecto a tener en cuenta, ya que la propia fisiología del SI contribuye a que la realidad sea más compleja. En los estudios, se pueden describir aumentos y asociaciones positivas entre diferentes formas de evaluar la agresividad y diversos parámetros inmunológicos. Sin embargo, no hay que olvidar que el incremento en un parámetro del SI no siempre implica que otro parámetro también lo haga. Es más, los aumentos que puedan hallarse en la inmunocompetencia no implican

que el individuo disfrute de mejor salud. Ejemplos de esta afirmación son las enfermedades autoinmunes o las alergias. La autoinmunidad es un proceso por el que el SI se lanza erróneamente al ataque de una estructura del propio organismo, provocando la inflamación y la pérdida de funcionalidad de esa estructura. En las alergias, el SI reacciona exageradamente ante lo que interpreta como una amenaza de un antígeno, que, en realidad, es más inofensivo que la propia respuesta inmune. En estos casos, la inmunocompetencia se convierte en un arma de doble filo que nos sirve tanto para protegernos de las infecciones como para padecer procesos autoinmunes y alérgicos, dando lugar a síntomas molestos y patologías como la diabetes mellitus, la artrosis, etc., es decir, a empeorar nuestra salud. Por esta razón, es especialmente relevante no sólo conocer las relaciones entre variables conductuales e inmunológicas, sino también registros clínicos de salud y sintomatología que pudieran aparecer.

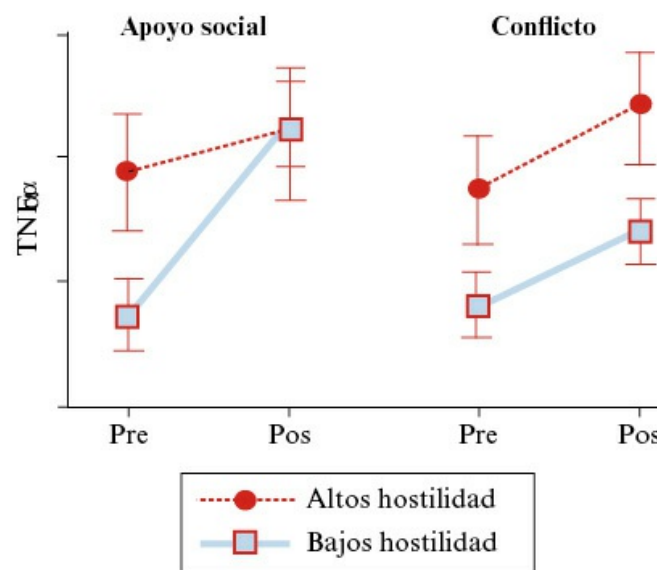
De hecho, hemos descrito el valor adaptativo de la inmunidad en contextos agresivos, pero, ¿cómo se explica el hecho de que los pacientes de enfermedades coronarias con alta hostilidad rasgo tengan menor tasa de supervivencia que los que no son tan agresivos? Boyle y cols. (2004) realizaron un seguimiento de casi 15 años a 936 pacientes con alteraciones coronarias y encontraron que las puntuaciones en agresividad eran un buen predictor de una escasa supervivencia. No son los únicos resultados en esta línea, en 237 pacientes hipertensos no tratados se han descrito asociaciones positivas entre determinados componentes de la cólera rasgo, tales como el temperamento colérico y la escasa expresión de ira hacia fuera, y signos de arterioesclerosis como el estrechamiento carotídeo y la mayor ocurrencia de placas en las arterias carotídeas extracraneales (Bleil y cols., 2004). En el siguiente apartado examinaremos más exhaustivamente los posibles mecanismos implicados en estos datos.

## **5. EL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN LA POBLACIÓN GENERAL, ¿SE RELACIONA CON LA HOSTILIDAD O HAY ALGO MÁS?**

La estrategia de estudio más empleada consiste en evaluar diferentes aspectos de la hostilidad y buscar su relación con variables inmunológicas en poblaciones a las que previamente no se ha realizado una selección previa en función de los niveles de agresividad. Con este planteamiento, Ranjit y cols. (2007) evaluaron la desconfianza cínica como rasgo de personalidad mediante una escala de ocho ítems en una muestra de 6.035 hombres y mujeres sanos de 45 a 84 años en un estudio longitudinal de 10 años. Los resultados mostraron que altas puntuaciones en esta escala se encontraban asociadas a marcadores inflamatorios como la IL-6 y la PCR, incluso cuando se controlaron factores demográficos, infecciones recientes y medicación. Sin embargo, este efecto no era específico, sino que también se daba con altas puntuaciones de estrés crónico.

Una perspectiva diferente es conocer cómo responden los parámetros inmunitarios ante dos situaciones experimentales en un mismo grupo de sujetos. Esta estrategia fue la

empleada por Kiecolt-Glaser y cols. (2005) en el ámbito de las relaciones de pareja. Estos autores sometieron a 42 parejas a una discusión y a una situación de apoyo social entre ambos, y se les evaluó la hostilidad rasgo. Los resultados mostraron que las parejas con hostilidad alta tenían aumentos superiores (entre el 45 por 100 y el 113 por 100) en los niveles de IL-6 y TNF $\alpha$  después la discusión que tras la situación de apoyo social, mientras que estos aumentos no eran tan bruscos en las parejas con hostilidad baja (véase figura 15.1). En la misma línea de resultados, Tsuboi y cols. (2008) describen un mantenimiento de los niveles de la IgA, anticuerpo asociado a la protección de las mucosas del tracto respiratorio superior, en la condición en la que se provoca cólera en contraste con los descensos encontrados en una condición experimental inductora de depresión.



Niveles de TNF $\alpha$  en parejas a las que se les ha inducido una situación de apoyo social y una situación de conflicto y que puntuaban alto y bajo en hostilidad. Como puede apreciarse, las personas con hostilidad baja no presentan los aumentos en TNF $\alpha$  en la condición de conflicto respecto a la de apoyo social (traducido y adaptado de Kiecolt-Glaser y cols., 2005).

Figura 15.1.

Atendiendo a estos resultados, la hostilidad puede ser considerada como un factor de personalidad que se asocia a mayores niveles de ciertos parámetros inmunitarios. Como se ha comentado anteriormente, esta inmunocompetencia no es necesariamente beneficiosa y saludable. De hecho, una actual y creciente línea de estudio es la que aborda la relación entre las dimensiones de personalidad y el SI en el caso de las

patologías cardíacas como la aterosclerosis, que implica un proceso inflamatorio. En la aterosclerosis, los neutrófilos se adhieren a la pared interna de las arterias segregando sustancias y poniendo en funcionamiento una respuesta inflamatoria (placas o ateromas). En estas placas aumenta el número de linfocitos T y macrófagos, amplificándose la inflamación. Estas células se comunican mediante mediadores proinflamatorios como la IL-6, la PCR o el TNF $\alpha$ , y parece que los niveles de estas sustancias predicen la morbilidad cardíaca futura en individuos de mediana edad sanos (Marsland y cols., 2008). El resultado final de esta inflamación es el estrechamiento de la luz arterial, lo cual favorece que, en el caso de que se formen trombos en el torrente sanguíneo, la arteria se vea obstruida. Si esto llegara a suceder en una arteria cerebral, aumentaría la probabilidad de padecer un ictus, y, si sucediera en arterias cardíacas, podría darse un infarto de miocardio.

Pues bien, determinados aspectos psicológicos se han asociado a una mayor probabilidad de padecer estos episodios. Por ejemplo, un estado de cólera se ha asociado al doble de riesgo de padecer infarto de miocardio en pacientes con alteración coronaria; el estrés mental se ha asociado a la isquemia cardíaca entre el 30 por 100 y el 60 por 100 de los pacientes; personalidades hostiles, el patrón de conducta de tipo A o un bajo estatus socioeconómico también son factores que se han relacionado con un elevado riesgo de padecer a largo plazo un infarto de miocardio (Kop, 2003).

Por esta razón, si se encontrara un vínculo entre los aspectos psicológicos y los procesos inflamatorios que se producen en las arterias, contaríamos con la posibilidad de que, modificando los aspectos psicológicos, se pudieran paliar o prevenir determinadas enfermedades cardiovasculares. Si a esta circunstancia añadimos que las alteraciones del sistema cardiovascular son una de las principales causas de muerte en los países industrializados, resulta obvio que el intento merece la pena en términos de salud pública. Veamos lo que conocemos hasta el momento en este punto.

## **5.1. Las enfermedades cardiovasculares y la hostilidad**

Los primeros estudios que abordaron esta temática se centraron en buscar una asociación entre la dimensión de agresión y/o la de hostilidad y diferentes parámetros inmunológicos, indicadores de inflamación, en muestras compuestas por personas sanas (véase tabla 15.2). Un grupo pionero en esta línea de investigación es el de Suárez y cols. (2002), que evaluó la agresión mediante el BPAQ de Buss y Perry (1992) y midió el TNF $\alpha$  en una muestra de 62 hombres sanos. Los resultados revelaron que las puntuaciones de agresión, de hostilidad y de agresión física se relacionaron positivamente con la expresión de factor de necrosis tumoral alfa al estimularlo con LPS (un lipopolisacárido que simula el ataque de una toxina). Al ampliar los parámetros inmunológicos medidos en un estudio posterior con 53 hombres sanos (Suárez y cols., 2003a), se confirmaron las asociaciones positivas entre la hostilidad (esta vez evaluada

mediante el Buss-Durkee) y los niveles de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e IL-8, y, además, los más hostiles presentaban una sobreexpresión de IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e IL-8.

TABLA 15.2

*Resumen de los principales resultados encontrados en los estudios que asocian la agresión/hostilidad con parámetros inmunológicos en personas sanas*

<b>Autores</b>	<b>Muestra</b>	<b>Resultado</b>
<b>Agresión/hostilidad</b>		
Suárez y cols. (2002)	62 H sanos	Agresión, hostilidad y agresión física corr. + TNF $\alpha$ .
Suárez y cols. (2003a)	53 H jóvenes sanos	Hostilidad corr. + IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ e IL-8. Hostilidad alta: extraactivación IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ e IL-8.
Ranjit y cols. (2007)	6.814 sujetos sanos	Hostilidad corr. + PCR e IL-6.
Mommersteeg y cols. (2008)	304 H sanos	Hostilidad corr. – respuesta IL-6 y quemoquinas. Hostilidad corr. + respuesta citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.
<b>Agresión/hostilidad en combinación con otras dimensiones psicológicas</b>		
Suárez (2003b)	90 H sanos	Depresión alta: hostilidad alta corr. + IL-6. Resto: no corr. signif. No corr. signif. con PCR.
Miller y cols. (2003)	100 sujetos con y sin depresión	Depresión clínica baja: hostilidad corr. + IL-6 y TNF $\alpha$ . Depresión moderada y alta: no corr. signif.
Suárez (2004)	127 sujetos sanos	Cólera-hostilidad: corr. + PCR. Depresión: corr. + PCR. Cólera-hostilidad + depresión: corr. + PCR.
Suárez y cols. (2004)	44 M sanas jóvenes	Hostilidad corr. + IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-8. Depresión corr. + IL-8 y TNF $\alpha$ . Afecto negativo (hostilidad + depresión): corr. + IL- $\beta$ , IL-8 y TNF $\alpha$ .
Boyle y cols. (2007)	313 soldados	Factor de riesgo psicológico (hostilidad + cólera + depresión): corr. + PCR.
Stewart y cols. (2008)	316 mayores sanos	Depresión alta (no clínica): hostilidad corr. + IL-6 y PCR.
Marsland y cols. (2008)	855 sujetos sanos	Afecto negativo (hostilidad + depresión + ansiedad). Estilos de vida de riesgo: corr. + IL-6 y PCR. Hostilidad conductual y afecto negativo corr. + IL-6 y PCR.

Corr. = correlación; H = hombres; M = mujeres; PCR = proteína C reactiva; TNF $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa; IL = interleuquina.

Un intento especialmente valioso, por la diversidad de las mediciones y por el hecho de emplear por primera vez medidas funcionales del SI, con las que tras la estimulación adecuada se puede evaluar al SI en funcionamiento, es el realizado recientemente por Mommersteeg y cols. (2008). Este estudio, realizado con 304 soldados hombres, mostró una correlación negativa entre la hostilidad evaluada mediante la escala de 50 ítems de Cook-Medley (1954) y la IL-6/quemoquinas, mientras que la correlación fue positiva tanto con las citoquinas pro-inflamatorias (IL-2, FNT $\alpha$  e IFN $\gamma$ ) como con las antiinflamatorias (IL-4, IL-5 e IL-10), incluso cuando se controlaban factores como la edad, la depresión y la existencia de un trauma infantil.

En lo que podríamos delimitar como una segunda fase en la evolución de la línea de investigación, el grupo de Suárez y colaboradores lideraron de nuevo un planteamiento en el que otras dimensiones psicológicas se encontraban asociadas a la hostilidad a la hora de explicar la variabilidad de los parámetros inmunológicos (véase tabla 13.2). Así, se estudió la respuesta de la IL-6 como un indicador de la fase aguda de inflamación, y la síntesis de PCR como un predictor de enfermedad cardiovascular, en una muestra de 90 hombres sanos de entre 18 y 45 años (Suárez, 2003b). La hostilidad fue evaluada con la escala de 50 ítems de Cook-Medley (1954), pero, además, se evaluó la depresión. Las correlaciones positivas y significativas entre la hostilidad y la IL-6 se encontraron en los altos en agresividad, pero sólo en aquellas personas que también presentaban puntuaciones altas en depresión.

Este estudio, aunque novedoso, planteaba la limitación de haber sido realizado sólo con hombres, y las conclusiones sobre la relación entre la IL-6, la depresión y la hostilidad podrían variar en el caso de las mujeres. De hecho, las mujeres suelen presentar, respecto a los hombres, puntuaciones menores en hostilidad, mayores en depresión y sus niveles de estrógenos pueden reducir la producción de IL-6. Otro aspecto a destacar a la hora de extrapolar los resultados es que la muestra no presentaba puntuaciones de depresión clínica, sino más o menos variables dentro de un estado de ánimo saludable.

Fue el mismo grupo de investigación quien completó sus datos a partir de una muestra de 44 mujeres sanas jóvenes, encontrándose de nuevo una relación positiva entre la hostilidad y los niveles de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-8 (Suárez y cols., 2004). La depresión en solitario mostró una asociación positiva con la IL-8 y el TNF $\alpha$ , mientras que el afecto negativo (combinación de hostilidad y depresión) se asoció positivamente a la IL- $\beta$ , a la IL-8 y al TNF $\alpha$  y sólo una tendencia a la IL-1 $\alpha$ . Un estudio en la misma línea, pero con una muestra compuesta por 70 hombres y 57 mujeres a los que se midió los niveles de PCR (Suarez, 2004), tanto la cólera como la hostilidad y la depresión, independientemente y combinadas entre ellas, se encontraban asociadas positivamente a

los niveles de PCR. Como conclusión, los autores apuntan que el patrón de asociación es similar al de los hombres, y que la hostilidad es un mecanismo más que explica el desarrollo y progresión de la alteración coronaria en mujeres.

Respecto a la apreciación de que la muestra empleada por Suárez (2003b) no presentaba niveles clínicos de depresión, la respuesta vino parcialmente dada por Miller y cols. (2003). En este estudio, se contó con 100 personas (mayoritariamente mujeres) entre las que se encontraba un número similar de sujetos con depresión sobre la base de los criterios del DSM-IV (depresión mayor y trastornos depresivos menores) y sujetos que no la padecían. Los resultados revelaron que las personas con baja depresión mostraron una correlación positiva entre la hostilidad y la IL-6 y el TNF $\alpha$ , mientras que los que mostraban un criterio de depresión moderada y alta no presentaron correlaciones significativas. Aunque a través de los estudios los autores se plantean discrepancias mutuas, cabe destacar un aspecto relevante que hace que los resultados presenten cierta coherencia. En realidad, las personas del estudio de Suárez (2003b) y las bajas en depresión de Miller y cols. (2003) son similares, es decir, presentan un estado de ánimo saludable y, según ambos estudios, la asociación entre citoquinas y hostilidad es clara. No parece ocurrir así con las personas que se encuentran en un nivel clínico de depresión, para las que parece que, y aquí sólo contamos con los datos de Miller y cols. (2003), este patrón de relación no se da, probablemente porque otros aspectos psicológicos del estado de ánimo alterado pasan a ser más relevantes sobre la inmunidad.

Los últimos estudios sobre el tema incluyen nuevos matices y dimensiones psicológicas. De hecho, se ha propuesto que la depresión, la hostilidad y la ansiedad tienen una valencia emocional negativa y que se organizan en un factor psicométricamente coherente en neuroticismo o afectividad negativa (Marsland y cols., 2008). Cuando se ha examinado la covariación de la IL-6 y la PCR con los componentes cognitivos, afectivos y conductuales de la hostilidad en una muestra de 855 sujetos sanos, a los que se les evaluó la hostilidad mediante la escala de Cook-Medley (1954), se corroboró la relación positiva entre ambos marcadores y los componentes de la hostilidad, así como con el rasgo de afecto negativo, incluso controlando el efecto de los estilos de vida como el sedentarismo, el alto índice de masa corporal, el tabaquismo y el sueño escaso. El análisis posterior muestra que este resultado es especialmente cierto para la hostilidad conductual.

Otra combinación de magnitudes psicológicas examinada es la hostilidad, la cólera y la depresión evaluadas mediante el MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) en una dimensión denominada factor de riesgo psicológico (Boyle y cols., 2007). Esta dimensión se ha asociado a procesos inflamatorios a largo plazo, estimados en función de los niveles de la proteína C3 de la cascada del complemento. Esta proteína es producida por los macrófagos, tiene un papel como citoquina y es controlada por el metabolismo de los lípidos y la glucosa, por lo que se ha implicado en alteraciones cardiovasculares y la diabetes. Boyle y cols. (2007) han estudiado la evolución de esta proteína en un grupo de



313 soldados a lo largo de un período de 10 años, y el factor de riesgo psicológico se relacionó significativamente con los niveles de proteína C3, niveles que fueron aumentando paulatinamente a lo largo de los 10 años del estudio y cuya tasa de crecimiento también estaba relacionada con las puntuaciones en dicho factor.

En resumen, cada vez con mayor insistencia, se está proponiendo una combinación más o menos variable de factores psicológicos de afecto negativo como un predictor y/o predisponente de enfermedades cardiovasculares. En este sentido, y aunque no examina el impacto de variables inmunológicas mediadoras, es destacable el trabajo de Boyle y cols. (2006) por su labor metodológica. Este estudio, llevado a cabo con 2.105 veteranos de las Fuerzas Aéreas, a los que se les realizó un seguimiento de 15 años, encontró una clara covariación entre el aumento en el riesgo de padecer alteraciones isquémicas coronarias y la combinación de aspectos como la hostilidad, la cólera, la depresión y la ansiedad de manera conjunta, pero no por separado.

Otro aspecto a destacar a través de estos estudios hace referencia de nuevo a las diferencias individuales en lo relativo a las puntuaciones en depresión. Existe cierta heterogeneidad en los resultados en cuanto a si el nexo hostilidad-inmunidad se da en personas con depresión alta o baja, pero dentro de estos calificativos se mezclan un amplio abanico de rangos de depresión, desde la clínica hasta las puntuaciones de esta dimensión en personas sanas, y diferentes formas de evaluarla. Así, la diversidad en la metodología a la hora de considerar la depresión a través de los estudios dificulta en gran medida la comparabilidad de los resultados y la posibilidad de extraer conclusiones.

## **5.2. La relación inmunidad-hostilidad en situaciones de estrés**

La temática del afecto negativo también se ha abordado desde un campo de estudio relacionado como es la investigación sobre el estrés. De hecho, la depresión puede ser considerada un estresor crónico en la medida en que supone soportar una carga emocional negativa durante un largo período de tiempo. La ansiedad y la cólera-hostilidad también son dimensiones relacionadas con la respuesta de estrés, y ésta, a su vez, se ha considerado un factor de riesgo en la predisposición, precipitación y curso de alteraciones cardiovasculares, entre otras (Denollet, 2008; Halaris, 2009). Un interesante estudio de Suárez y cols. (2006) relaciona la cólera, variables inmunológicas y una situación de estrés aguda consistente en relatar oralmente un episodio experimentado de cólera. Los resultados apuntan un papel destacado de la inflamación en los trastornos cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes mellitus tipo II y el síndrome metabólico, y enfatiza el protagonismo que el afecto negativo ejerce sobre la etiología de estas alteraciones.

Si observamos el efecto de una situación de estrés prolongada, también encontramos resultados interesantes. El estrés crónico es un proceso capaz de modificar la respuesta inmunitaria y también de disminuir el umbral necesario para que un determinado estímulo

desencadene una conducta agresiva. Por esta razón, no es de extrañar que determinadas poblaciones sometidas a situaciones potencialmente estresantes durante largos períodos de tiempo o muy repetidamente sean especialmente interesantes a la hora de conocer cómo se interrelacionan la inmunidad, el estrés y la agresión. Entre estas poblaciones de alto riesgo se encuentran las personas que desempeñan el rol de cuidador de un familiar aquejado de una enfermedad de larga duración. El grupo de Graham ha llevado a cabo una serie de estudios en esta línea (Graham y cols., 2005 y 2006). En uno de ellos contaron con una muestra de 113 cuidadores de sus parejas con demencia (mayoritariamente mujeres y con una edad media de 69 años) y un grupo de 101 controles a los que se les evaluó la hostilidad rasgo mediante la escala de Cook-Medley (1954) de 50 ítems durante un período de cinco años. Los resultados mostraron una asociación significativa entre hostilidad y la PCR en los cuidadores, no siendo en absoluto significativa la relación con la IL-6 o en el grupo control. Así, pues, atendiendo a estos resultados, parece que la consolidada relación entre PCR y la hostilidad se desdibuja en personas mayores, presentándose sólo en aquellas que están potencialmente sometidas a una situación de estrés crónico, probablemente por el efecto de otros factores, como la percepción del dolor corporal. Estos resultados han sido confirmados en estudios más recientes con un grupo de 316 personas mayores sanas, sin depresión clínica, en las que la hostilidad está positivamente relacionada con la IL-6 y el PCR, pero sólo en personas con puntuaciones altas en depresión (Stewart y cols., 2008).

Para este tipo de muestras, se ha llegado a plantear que la intervención psicosocial enfocada al aprendizaje de determinados estilos de afrontamiento, como la expresión de la ira, pueden modular el impacto del estrés prolongado sobre la salud. De hecho, los cambios en el control de la ira se han propuesto como un predictor significativo de la actividad de las NK en un período de estudio de cuatro meses con 23 personas mayores de 60 años, de las cuales 20 eran cuidadoras. En concreto, un descenso en el control de la ira se asocia a un efecto favorecedor de la inmunidad traducido en un aumento en la actividad de las NK. Así, la represión emocional parece un estilo de afrontamiento poco eficaz frente al estrés, produciendo cierta vulnerabilidad inmunológica y cardiovascular, asociada a una mayor vulnerabilidad al cáncer y condiciones precancerosas. Por el contrario, la expresión de las emociones se ha relacionado con una mayor actividad de las NK y mejor ajuste al cáncer de mama avanzado, y esto es especialmente útil en el afrontamiento de situaciones de estrés prolongado, como el de los cuidadores (Wilcox y cols., 2000). Nótese que la actividad de las NK se centra en el ataque a células ya dañadas del propio organismo que pueden suponer una amenaza, por lo que un aumento de su actividad implica una mejor inmunocompetencia y, en la mayoría, un efecto protector frente a procesos cancerígenos.

En resumen, son escasos los estudios que examinan el papel de la ira/hostilidad en la inmunidad en contextos de estrés, pero parece que, tanto en situaciones de estrés puntual como en personas sometidas a estrés prolongado, el afecto negativo en general modula la

respuesta inflamatoria y la predisposición a patologías. Un caso especial son las personas mayores con las que otros factores parecen ser más relevantes. Enfoques terapéuticos que favorecen la expresión de la ira parecen ejercer un papel favorecedor de la inmunidad en términos de actividad de las NK, lo cual supone una protección inmunológica ante procesos cancerígenos.

## **6. EL SISTEMA INMUNOLÓGICO DE LOS HOMBRES PENADOS POR VIOLENCIA CONTRA LA MUJER EN LAS RELACIONES DE PAREJA**

La violencia física y/o psicológica ejercida contra la mujer en las relaciones de pareja podría ser un medio que emplean los maltratadores para controlar a sus víctimas y mantener el dominio en la pareja (Antai, 2011). De hecho, tal y como sucede en diversas especies, el control de los individuos dominantes se ve reforzado, en contraposición con lo que sucede con el de los subordinados, que se ve seriamente deteriorado tras los conflictos. En línea con esta hipótesis, el maltrato ejercido contra las mujeres tiene múltiples y devastadoras consecuencias para su SI, tal y como han puesto de manifiesto diversos estudios en las últimas décadas (WHO, 2013). No obstante, sólo hay dos estudios empíricos que hayan abordado la hipótesis anteriormente planteada y que hayan intentado demostrar si ejercer violencia contra la mujer en las relaciones de pareja podría reforzar el SI del agresor.

Estos estudios analizaron los niveles de IgA en saliva en respuesta a un estresor de laboratorio en hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja, y los compararon con los de hombres sin historial previo de violencia. La inmunoglobulina A es uno de los factores humorales más importantes del SI de la cavidad bucal. Dicha inmunoglobulina reduce la agregación bacteriana y su adherencia en la cavidad bucal, permitiendo así la eliminación de los agentes infecciosos. Además, altos niveles de esta inmunoglobulina se han relacionado con una menor incidencia y susceptibilidad a infecciones respiratorias y del tracto gastrointestinal, es decir, con una mayor inmunocompetencia (Romero-Martínez y cols., 2014a, 2014c).

Ambos estudios han mostrado que los niveles basales de IgA de esta población no difieren respecto a los de los hombres sin antecedentes de violencia. Sin embargo, sí que hubo diferencias en respuesta al estresor psicosocial agudo de laboratorio: los hombres penados mostraron mayores niveles de IgA cuando tuvieron que prepararse para afrontar el estresor, es decir, en el período anticipatorio al estrés (Romero-Martínez y cols., 2014a). Además, únicamente en el caso de los hombres penados, cuanto mayor fue la tendencia a exteriorizar la ira, mayores fueron los niveles de IgA en saliva y menor el riesgo de desarrollar enfermedades respiratorias y del tracto gastrointestinal (Romero-Martínez y cols., 2014c). Podría así concluirse que esta población tendría una mayor inmunocompetencia, que le permitiría afrontar de forma más efectiva el estrés suscitado por conflictos interpersonales y las posibles consecuencias físicas en las discusiones de

pareja. A pesar de estos prometedores e interesantes resultados, cabe resaltar que dichas hipótesis parten de dos investigaciones con un reducido tamaño muestral. Además, la violencia no siempre debe entenderse como un fenómeno unidireccional, sino que existe un porcentaje importante de casos en el que habría una simetría, ejerciéndose ésta de forma recíproca. Por tanto, el modelo presentado en este apartado no explicaría la totalidad de los casos de violencia contra la mujer en las relaciones de pareja.

Esta relación inversa entre inmunocompetencia y violencia podría ser explicada por mecanismo psicobiológico. Existe una relación inversa entre el eje HHA y el SI, así como entre los ejes HHA e hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). El C podría reducir la producción de T inhibiendo las distintas estructuras que forman el eje HHG y bloqueando los efectos de la T en los tejidos diana, incluyendo el córtex prefrontal. A su vez, la T podría inhibir el eje HHA reduciendo los niveles de C, específicamente inhibiendo la producción de los precursores del C en el hipotálamo (Montoya y cols., 2012). Por tanto, los altos niveles de T podrían relacionarse de forma indirecta con una mayor inmunocompetencia.

Se ha planteado que diversas clases de personas violentas, como los hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja, podrían presentar como rasgo idiosincrásico altos niveles de T y un eje HHA hipoactivo (Romero-Martínez, Lila y cols., 2013). Cuanto mayor es el desequilibrio entre los niveles de T y el C, mayor la propensión a expresar la violencia, que a su vez mejoró la autoestima y redujo los síntomas psicopatológicos (Romero-Martínez, González-Bono y cols., 2013). Por lo tanto, estos resultados apoyarían la hipótesis de que la violencia podría reforzar ciertos tipos de inmunidad de los agresores. No obstante, hay que interpretar y extrapolar estos resultados con cautela. Por ello, serían necesarias nuevas investigaciones que permitan incrementar la validez externa de los resultados, considerando el rol de otras variables psicobiológicas.

## **7. MECANISMOS EXPLICATIVOS PROPUESTOS**

Los mecanismos subyacentes al despliegue de una conducta son complejos y, generalmente, se dan en diferentes niveles de análisis. Cuando lo que se pretende explicar son las relaciones entre las conductas y determinados parámetros biológicos, esta complejidad aumenta.

A nivel **genético**, parece existir concordancia entre el gen polimórfico que regula el sistema del complemento y cierta predisposición genética a mostrar puntuaciones altas en agresión verbal y una baja deseabilidad social en un grupo de mujeres (Suchankova y cols., 2009), por lo que no se puede descartar que aspectos genéticos estén implicados en la regulación de lo inmunológico y lo conductual.

A nivel **neuroquímico**, son las citoquinas liberadas en el curso de la respuesta inmune los principales candidatos propuestos como mensajeros ayudando a modular conductas

(Zalcman y Siegel, 2006). Esta afirmación procede de datos clínicos de pacientes de cáncer, SIDA o hepatitis C, entre otras alteraciones, que reciben inmunoterapia con citoquinas y en los que también se han observado alteraciones psiquiátricas como una facilitación de la conducta agresiva. También se ha corroborado el papel de las citoquinas en datos con animales acerca de las consecuencias inmunológicas de una confrontación agresiva, estudios correlacionales entre niveles de citoquinas y diferentes evaluaciones de agresividad, así como los estudios que abordan la asociación entre estatus social y la función inmune.

El mecanismo de influencia de las citoquinas sobre la conducta es doble, de manera directa y de manera indirecta. Directamente, actuando en **regiones cerebrales** como el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal del cerebro medio, que son conocidas regiones involucradas en la agresión. También existen receptores para las citoquinas en el sistema límbico, asociado con el estado de ánimo, la motivación, la emoción y las respuestas conductuales. Indirectamente, las citoquinas se encuentran en continuo diálogo con los sistemas de **neurotransmisores** y la conducta agresiva. Por ejemplo, la administración de IL-1 favorece aumentos en la liberación de serotonina, especialmente en lugares críticos para la conducta de defensa en gatos como es el hipotálamo. Sin embargo, la IL-2 tiene efectos más sutiles, suprimiendo la agresión en el hipotálamo medio pero facilitando la conducta defensiva cuando se inyecta en la sustancia gris periacueductal (Zalcman y Siegel, 2006). En seres humanos, se ha propuesto que la secreción del TNF $\alpha$  en los hombres agresivos está reflejando en realidad una reducida actividad serotoninérgica. Incluso se ha propuesto un enfoque terapéutico para personas con personalidad antisocial basado en la administración de suplementos en la dieta (vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales) potenciadores de la actividad metabólica de la serotonina y la dopamina, que parece ser eficaz reduciendo, al menos en parte, conductas antisociales en un grado considerable (Gesch y cols., 2002). De hecho, el TNF $\alpha$  actúa como antagonista serotoninérgico aumentando la recaptación, y, a su vez, la serotonina inhibe la producción del TNF $\alpha$  asociada a los monocitos. En otras palabras, existe una relación negativa entre ambos (Suárez y cols., 2002; Sherwood y cols., 2004). Estudios más recientes llevados a cabo con animales avalan estas hipótesis, aunque matizadas, ya que los agonistas de los receptores serotoninérgicos 1A provocan una inmunosupresión en ratones agresivos, pero los antagonistas de estos receptores aumentan la inmunocompetencia en ratones sumisos. Esto nos lleva a pensar que las diferencias individuales basales en cuanto al nivel de agresividad modulan el papel del sistema serotoninérgico en la inmunidad (Idova y cols., 2008).

Además, el sistema serotoninérgico también tiene implicaciones neuroendocrinas. El C ejerce un papel estimulador en la secreción de serotonina. Pero los individuos con desórdenes de personalidad antisocial muestran una deficiencia de glucocorticoides, un bajo nivel de activación en situaciones de agresión y un sistema serotoninérgico hiporresponsivo. En este contexto, la serotonina y los glucocorticoides forman parte de

un cuadro en el que la agresividad se ve favorecida. Es posible que un mecanismo autoinmune potencie este perfil de secreciones y, por tanto, la agresión (Fetissov y cols., 2006).

En cuanto al sistema noradrenérgico, la hostilidad en seres humanos se ha asociado a una hipersecreción de noradrenalina, con la consiguiente estimulación de los receptores adrenérgicos y una regulación a la baja de los receptores beta-adrenérgicos. Pues bien, la estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos vía noradrenalina aumenta, y la estimulación beta-adrenérgica disminuye la liberación del TNF $\alpha$ , y por los macrófagos (Suárez y cols., 2002; Sherwood y cols., 2004). Sin embargo, todos los resultados no apuntan en la misma dirección, ya que la función noradrenérgica se ha asociado a un descenso de la inmunidad como la respuesta proliferativa de los linfocitos a los mitógenos o la capacidad citotóxica de las NK (Goodkin y Appels, 1997). Esta discrepancia en los resultados nos lleva a pensar que las confrontaciones agresivas pueden resultar en inmunocompetencia o en inmunosupresión, generalmente aumentando la respuesta inmune inespecífica pero disminuyendo la específica. En estudios con animales empleando el modelo de intruso-residente, generalmente el animal subdominante presenta inmunosupresión, aumentando su vulnerabilidad a las infecciones. En cuanto al estrés, induce una activación adrenérgica acompañada de una regulación a la baja de receptores beta-adrenérgicos, y esto, aunque no siempre, favorece la secreción de citoquinas (Wahle y cols., 2005).

Otros aspectos asociados con la conducta son los **patrones de personalidad**. En los últimos años se ha propuesto un perfil de personalidad tipo D caracterizado por un afecto negativo crónico que se ha asociado a elevaciones en el TNF $\alpha$  en pacientes con fallo cardíaco congestivo, mientras que estas elevaciones no se han encontrado en los que no presentan este perfil de personalidad (Denollet y cols., 2003; Denollet y cols., 2007). En experimentación animal, las diferencias individuales han condicionado perfiles de secreción de neurotransmisores y de citoquinas. En roedores proactivos, hay una alta reactividad simpática, altos niveles de noradrenalina y una regulación al alza de citoquinas proinflamatorias en comparación con los reactivos. En cerdos, los reactivos con bajo nivel de agresión tienen menor inmunidad celular pero mayor humoral en comparación con los proactivos, y desarrollan más metástasis pulmonar. Desgraciadamente, hay limitada evidencia al respecto (Koolhaas, 2008).

Sin embargo, no todas las variables pertenecen al ámbito privado del individuo, sino que diferentes **variables del entorno**, del contexto social y de la estimulación pueden hacer que una conducta se desencadene. Un modelo que integra gran parte de las variables intervinientes en el despliegue de la conducta agresiva es el propuesto por Capitano y cols. (2008) (figura 15.2).

## **8. CONCLUSIONES Y CUESTIONES ABIERTAS**

Según los estudios revisados en este capítulo, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- Parece existir un nexo entre ciertos parámetros del SI y la agresividad en la medida en que la administración de altas dosis de citoquinas provoca una facilitación de la agresividad y a ciertos datos en individuos con personalidad antisocial. Sin embargo, en este último aspecto, los estudios son escasos y los resultados modestos. Si la asociación entre agresividad e inmunidad es positiva, sería esperable un aumento de la inmunocompetencia en poblaciones con la agresividad muy alta, pero, hasta donde sabemos, no hay resultados claros al respecto. Un razonamiento posible es que el valor adaptativo de la inmunidad se limite a personas con niveles intermedios de agresividad, por lo que la población con personalidad antisocial carecería de ese beneplácito al desplegar un nivel máximo de esta característica. El hecho de que estas personas también muestren niveles bajos de glucocorticoides, que pueden ser considerados como los grandes reguladores y agentes protectores de los desajustes en nuestra propia inmunidad, también llevaría a pensar que son más proclives a desarrollar procesos autoinmunes, aunque disfruten de ciertas garantías frente a las infecciones y procesos cancerígenos. Sin embargo, con el cuerpo de datos con los que contamos, este argumento es una mera hipótesis a contrastar en el futuro.

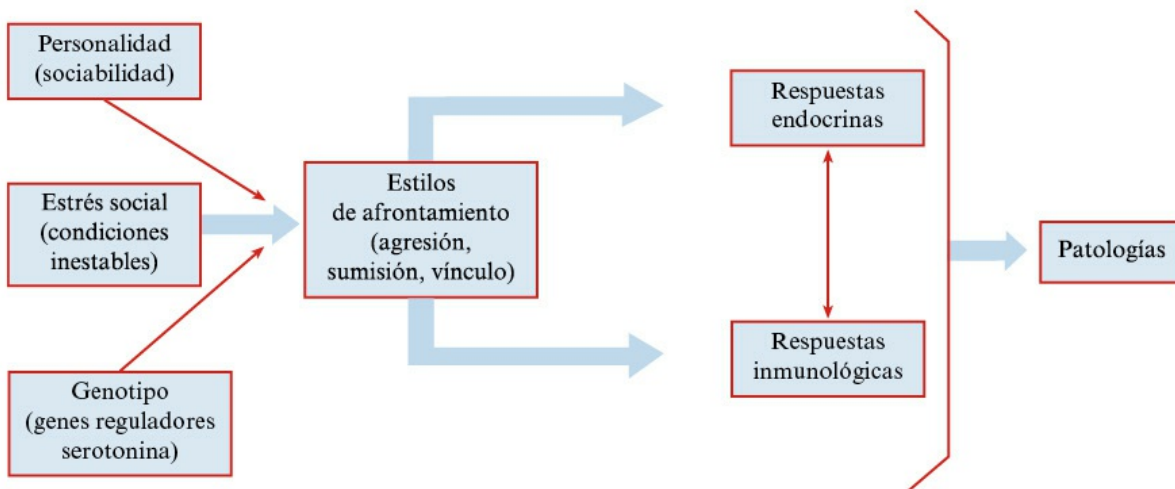


Figura 15.2.—Modelo interaccionista propuesto de explicación de salud sobre la base de factores de personalidad, genéticos, estresantes y de afrontamiento (traducido y adaptado de Capitano y cols., 2008).

- Con niveles intermedios de agresividad y T, la conducta agresiva correlaciona con el número de linfocitos T, por lo que se sugiere una relación bidireccional entre conducta e inmunidad y un posible valor adaptativo de la respuesta inmune, al

menos en estos sujetos. Es necesario atender a las diferencias individuales, ya que el posible valor adaptativo de la inmunidad se restringe a personas con niveles intermedios de agresividad, asociada a niveles intermedios de T.

- La interpretación de los cambios en los parámetros del SI debe ser cautelosa en términos de salud, ya que no todas las variables inmunológicas evolucionan de la misma manera, y, aunque lo hicieran, esto no implica una protección generalizada frente a procesos patológicos. De hecho, una creciente línea de estudio aborda la relación entre las dimensiones de personalidad y el SI en el caso de las patologías cardíacas como la aterosclerosis. En los estudios sobre el tema, parece que la combinación de diferentes dimensiones psicológicas, tales como la ira, la depresión y la ansiedad, aglutinadas en lo que se ha dado en llamar el afecto negativo, se ha asociado a una exacerbación del proceso inflamatorio relacionado con la aterosclerosis. Cuando se consideran independientemente la hostilidad y la depresión, los resultados son heterogéneos, probablemente a causa de diferencias metodológicas a la hora de evaluar la hostilidad y la depresión, así como a la hora de extraer conclusiones a partir de muestras muy diferentes, como personas con y sin depresión clínica.
- En contexto de estrés, en el que presumiblemente disminuye el umbral para desplegar conductas agresivas, el afecto negativo también parece modular la respuesta inflamatoria y las patologías asociadas. Una mención especial merecen los estudios con personas mayores, en los que otros factores parecen entrar en juego.
- Los mecanismos explicativos son multidimensionales, e incluyen predisposiciones genéticas, la modulación neuroquímica por parte de las citoquinas, variables de personalidad y aspectos del entorno. Pero muchos de ellos todavía no han sido examinados en el marco de esta temática. Se hace necesaria la formulación de modelos integradores de variables en los que integrar los avances de la amplia variedad de factores que se presume entran en juego en la explicación de la conducta humana.
- En el caso de los hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja, la expresión externa de la ira mejoraría su SI, beneficiaría su autoestima y reduciría su psicopatología. Un posible mecanismo hormonal que explicaría este fenómeno podría ser el desequilibrio entre los niveles de T y C. No obstante, esta relación no se cumpliría en hombres no violentos. Por tanto, podría ser un rasgo típico de esta clase de población violenta.

En el futuro inmediato de esta interesante línea de estudio se hacen necesarios nuevos estudios. En ellos sería especialmente relevante tener en cuenta ciertos aspectos. Por ejemplo, uno de los principales factores que han dificultado la formulación de conclusiones es la heterogeneidad de las medidas realizadas, dificultando la



comparabilidad entre los resultados de los diferentes estudios. Esta heterogeneidad se plasma en la evaluación de la agresión, ya que se emplean tanto registros de conductas concretas, generalmente de tipo delictivo, como puntuaciones en diferentes baterías, intercalando la evaluación de la agresividad y de la hostilidad. Por tanto, se hacen necesarios más trabajos empleando instrumentos de medidas similares en los que se especifiquen los niveles concretos de agresividad de la muestra. En la tabla 15.2, hemos observado cómo la agresividad/hostilidad era evaluada de manera muy heterogénea, dificultando así diferenciar entre qué niveles de agresividad oscila la muestra y reconocer la importancia de las diferencias individuales a través de los estudios. Esto también permitiría clarificar el papel que los distintos componentes de la agresividad (conductual, cognitivos, etc.) ejercen sobre la salud. Los estudios han evolucionado desde el estudio de la hostilidad y sus componentes hasta dimensiones psicológicas más generales, de las que la hostilidad forma parte, calificadas como afecto negativo. Sin embargo, siguen existiendo diferencias a través de los estudios en lo que se entiende por afecto negativo, y eso, de nuevo, dificulta la comparación entre los resultados.

Pero, además, la heterogeneidad de las mediciones se plasma también en las variables de tipo inmunológico. En este punto cabe destacar un aspecto relevante. El SI y sus interacciones con el sistema neuroendocrino son de naturaleza tan compleja que en ningún momento se debe asumir que todos los parámetros inmunológicos deban responder ante los estímulos y las emociones en la misma dirección ni en el mismo momento. Además, sólo contamos con estudios en los que se ha relacionado la hostilidad con parámetros inmunológicos periféricos pero no con recuentos en órganos linfoides relevantes en caso de una respuesta inmune en curso, como la piel, los nódulos linfáticos, etc. Las células inmunitarias migran continuamente de los órganos a la sangre, y viceversa. Por esta razón, los registros en suero pueden estar ofreciendo una visión parcelada del funcionamiento del SI. Los escasos datos que conocemos al respecto proceden de primates no humanos en los que los menos sociales muestran mayor inervación catecolaminérgica, alteraciones en la expresión de citoquinas en los nódulos linfoides y una baja respuesta de la IgG frente a la vacuna del tétano respecto a los altos en sociabilidad (Sloan y cols., 2008). Pero incluso cuando se realizan mediciones en suero, en la mayoría de los casos, la medición de variables inmunológicas hacen referencia a niveles en un momento concreto, y son escasos los estudios en los que esta información se complementa con medidas funciones que permitan obtener una visión más dinámica del sistema. En este sentido, son especialmente plausibles los intentos como el propuesto por Mommersteeg y cols. (2008). El equilibrio entre las ramas simpática y parasimpática del SNA y la regulación del eje HHA se ha asociado con una producción de citoquinas, de nivel de inflamación y de la susceptibilidad a problemas de salud asociados a procesos inflamatorios. Pero, hasta nuestro conocimiento, no hay estudios en los que parámetros neuroendocrinos, psicofisiológicos e inmunológicos se hayan medido simultáneamente en una misma muestra y se hayan relacionado con la

hostilidad.

En conclusión, son necesarios muchos más estudios con diferentes situaciones y muestras para clarificar la asociación entre hostilidad e inmunidad, entrando en aspectos como diferencias de género, de edad, muestras patológicas y no patológicas, diferenciación de patologías y clarificación de la distinción entre hostilidad, ira, agresión y violencia. Además, se requieren estudios en donde se examinen la hostilidad o el afecto negativo con variables inmunológicas, endocrinas o psicofisiológicas en una misma muestra de cara a conocer con mayor profundidad los mecanismos subyacentes en la conducta humana. Por último, dado que el aumento en un parámetro inmunológico puede implicar tanto una inmunocompetencia como una potenciación de la inflamación hasta estados patológicos, se hacen necesarios indicadores de salud tales como síntomas o historiales clínicos que permitan evaluar si efectivamente las variaciones inmunológicas implican alteraciones de salud en personas hostiles. Concretamente, convendría conocer si la agresividad rasgo contribuye a diferenciar entre individuos más propensos a presentar diferentes perfiles de patologías, favoreciendo en las personas más hostiles una mejor defensa frente a las infecciones pero también exacerbando procesos autoinmunes, y en las personas más sumisas el perfil opuesto.

---

## ACRÓNIMOS

- SI:** Sistema Inmune.
- SE:** Sistema Endocrino.
- SN:** Sistema Nervioso.
- SNA:** Sistema Nervioso Autónomo.
- NK:** Natural killers.
- IL:** Interleuquinas.
- IFN:** Interferones.
- TNF:** Factores de necrosis tumoral.
- PCR:** Proteína C reactiva.
- Ig:** Inmunoglobulinas.
- Th:** Linfocitos T colaboradores o helper.
- HHA:** Hipotálamo-hipofiso-adrenal.
- ACTH:** Hormona adrenocorticotropa.
- IFN $\alpha$ :** Interferón alfa.
- IFN $\gamma$ :** Interferón gamma.

---

## REFERENCIAS

- Ader, R. (2000). On the development of psychoneuroimmunology. *European Journal of Pharmacology*, 405, 167-176.
- Antai, D. (2011). Controlling behavior, power relations within intimate relationships and intimate partner physical and sexual violence against women in Nigeria. *BMC Public Health*, 29, 11-511.
- Blanchard, D. C. y Blanchard, R. J. (2003). What can animal aggression research tell us about human aggression? *Hormones and Behavior*, 44, 171-177.
- Bleil, M. E., McCaffery, J. M., Muldoon, M. F., Sutton-Tyrrell, K. y Manuck, S. B. (2004). Anger-Related Personality Traits and Carotid Artery Atherosclerosis in Untreated Hypertensive Men. *Psychosomatic Medicine*, 66, 633-639.
- Boyle, S. H., Jackson, W. G. y Suárez, E. C. (2007). Hostility, anger, and depression predict increases in C3 over a 10-year period. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21, 816-823.
- Boyle, S. H., Michalek, J. E. y Suárez, E. C. (2006). Covariation of Psychological Attributes and Incident Coronary Heart Disease in U.S. Air Force Veterans of the Vietnam War. *Psychosomatic Medicine*, 68, 844-850.
- Boyle, S. H., Williams, R. B., Mark, D. B., Brummett, B. H., Siegler, I. C., Helms, M. J. y Barefoot, J. C. (2004). Hostility as a Predictor of Survival in Patients With Coronary Artery Disease. *Psychosomatic Medicine*, 66, 629-632.
- Buss, A. H. y Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63(3), 452-459.
- Caballero, D., Tamez, R. S., Rodríguez, C., Tamez, P., Weber, R. J. y Gómez, R. (2001). Regulación neuroendocrina del sistema inmune. *Ciencia UANL*, 4(2), 205-214.
- Capitano, J. P., Abel, C., Mendoza, S. P., Blozis, S. A., McChesney, M. B., Cole, S. W. y Mason, W. A. (2008). Personality and serotonin transporter genotype interact with social context to affect immunity and viral set-point in semian immunodeficiency virus disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22, 676-689.
- Constant, A., Castera, L., Dantzer, R., Couzigou, P., de Ledinghen, V., Demotes-Mainard, J. y Henry, C. (2005). Mood alterations during interferon- $\alpha$  therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1050-1057.
- Cook, W. W. y Medley, D. M. (1954). Proposed hostility and pharisaic-virtue scales for the MMPI. *Journal of Applied Psychology*, 38, 414-418.
- Denollet J., Conraads V. M., Brutsaert D. L., De Clerck L. S., Stevens, W. J. y Vrints, C. J. (2003). Cytokines and immune activation in systolic heart failure: the role of Type D personality. *Brain Behavior and Immunity*, 17(4), 304-309.
- Denollet, J. (2008). Depression, anxiety, and trait negative affect as predictors of cardiac events: ten years after. *Psychosomatic Medicine*, 70, 949-951.
- Denollet, J., Vrints, C. J. y Conraads, V. M. (2007). Comparing Type D personality and older age as correlates of tumor necrosis factor- $\alpha$  dysregulation in chronic heart failure. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22, 736-743.
- Felten, D. L. (2000). Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural-immune signaling. *Progress in Brain Research*, 122, 381-389.
- Felten, D. L., Cohen, N., Ader, R., Felten, S. Y., Carlson, S. L. y Roszman, T. L. (1991). Central neural circuits involved in neural immune interactions. En R. Ader, D. L. Felten, y N. Cohen, (eds.). *Psychoneuroimmunology* (2.ª ed.). Nueva York: Academic Press, 3-25.
- Fetissov, S. O., Hallman, J., Nilsson, I., Lefvert, A., Orelund, L. y Hökfelt, T. (2006). Aggressive behavior linked to corticotropin-reactive autoantibodies. *Biological Psychiatry*, 60, 799-802.
- Gesch, C. B., Hammond, S. M., Hampson, S. E., Eves, A. y Crowder, M. J. (2002). Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. *The British Journal of Psychiatry*, 181, 22-28.
- Goodkin, K. y Appels, A. (1997). Behavioral-neuroendocrine-immunologic interactions in myocardial infarction. *Medical hypotheses*, 48, 209-214.
- Graham, J. E., Robles, T. F., Kiecolt-Glaser, J. K., Malarkey, W. B., Bisell, M. G. y Glaser, R. (2006). Hostility and pain are related to inflammation in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20, 389-400.
- Graham, J. E., Robles, T. F., Kiecolt-Glaser, W. B. M. y Glaser, R. (2005). Hostility, CRP, and IL-6 in older adults: The independent role of pain and perceived health. *Brain, Behavior, and Immunity*, 19, e26-e27.
- Granger, D. A., Booth, A. y Johnson, D. R. (2000). Human aggression and enumerative measures of immunity. *Psychosomatic Medicine*, 62, 583-590.
- Haddad, J. J., Saadé, N. E. y Safieh-Garabedian, B. (2002). Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *Journal of Neuroimmunology*, 133, 1-19.
- Halaris, A. (2009). Comorbidity between depression and cardiovascular disease. *Internal Angiology*, 28, 92-99.
- Hau, M. (2007). Regulation of male traits by testosterone: implications for the evolution of vertebrate life stories.

- BioEssays*, 29, 133-144.
- Idova, G., Davydova, S., Alperina, E., Cheido, M. y Devoino, L. (2008). Serotonergic mechanisms of immunomodulation under different psychoemotional states: I. A role of 5-HT 1A receptor subtype. *International Journal of Neuroscience*, 118, 1594-1608.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Loving, T. J., Stowell, J. R., Malarkey, W. B., Lemeshow, S., Dickinson, S. L. y Glaser, R. (2005). Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1377-1384.
- Koolhaas, J. M. (2008). Coping style and immunity in animals: making sense of individual variation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22, 662-667.
- Kop, W. J. (2003). The integration of cardiovascular behavioral medicine and psychoneuroimmunology: New developments based on converging research fields. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17, 233-237.
- Kraus, M. R., Schäfer, A., Csef, H., Faller, H., Mörk, H. y Scheurlen, M. (2001). Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C. *Digestive Diseases and Sciences*, 46, 2060-2065.
- Kraus, M. R., Schäfer, A., Faller, H., Csef, H. y Scheurlen, M. (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 708-714.
- Marsland, A. L., Prather, A. A., Petersen, K. L., Cohen, S. y Manuck, S. B. (2008). Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22, 753-761.
- Miller, G. E., Freedland, K. E., Carney, R. M., Stetler, C. A. y Banks, W. A. (2003). Cynical hostility, depressive symptoms, and the expression of inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Journal of Behavioral Medicine*, 26(6), 501-515.
- Montoya, E. R., Terburg, D., Bos, P. A. y Van Honk, J. (2012). Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motivation and Emotion*, 36(1), 65-73.
- Mommersteeg, P. M. C., Vermetten, E., Kavelaars, A., Geuze, E. y Heijnen, C. J. (2008). Hostility is related to clusters of T-cell cytokines and chemokines in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1041-1050.
- Pajer, K., Rabin, B. y Gardner, W. (2002). Increased IgG 3:4 ratios in adolescent antisocial females: evidence of Th1/Th2 imbalance? *Brain, Behavior, and Immunity*, 16, 747-756.
- Ranjit, N., Diez-Roux, A. V., Shea, S., Cushman, M., Seeman, T., Jackson, S. A. y Ni, H. (2007). Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Archives of Internal Medicine*, 167, 174-181.
- Romero-Martínez, A., González-Bono, E., Lila, M. y Moya-Albiol, L. (2013). Testosterone/cortisol ratio in response to acute stress: a possible marker of risk for marital violence. *Social Neuroscience*, 8(3), 240-247.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Conchell, R., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2014a). Immunoglobulin A response to acute stress in intimate partner violence perpetrators: The role of anger expression-out and testosterone. *Biological Psychology*, 96, 66-71.
- Romero-Martínez, A., Lila, M. y Moya-Albiol, L. (2014b). High immunoglobulin A levels mediate the association between high anger expression and low somatic symptoms in intimate partner violence perpetrators. *Journal of Interpersonal Violence*. pii: 0886260514556107.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Sariñana-González, P., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2013). High testosterone levels and sensitivity to acute stress in perpetrators of domestic violence with low cognitive flexibility and impairments in their emotional decoding process: a preliminary study. *Aggressive Behavior*, 39(5), 355-369.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Vitoria-Estruch, S. y Moya-Albiol, L. (2014c). Mini review: psychosocial stress such as violence against their partners could benefit general immunity in intimate partner violence perpetrators. *International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience*, 16(2), 346-349.
- Sherwood, A., Hughes, J. W., Kuhn, C. y Hinderliter, A. L. (2004). Hostility is related to blunted beta-adrenergic receptor responsiveness among middle-aged women. *Psychosomatic Medicine*, 66, 507-513.
- Sloan, E. K., John, P., Capitanio, R. P., Tarara y Steve, W. y Cole, S. W. (2008). Social temperament and lymph node innervations. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22, 717-726.
- Stewart, J. C., Janicki-Deverts, D., Muldoon, M. F. y Kamarck, T. W. (2008). Depressive symptoms moderate the influence of hostility on serum interleukin-6 and C-reactive protein. *Psychosomatic Medicine*, 70(2), 197-204.
- Suárez, E. C. (2003b). The joint effect of hostility and depressive symptoms on plasma interleukin-6 in apparently healthy men. *Psychosomatic Medicine*, 65, 523-527.
- Suárez, E. C. (2004). C-reactive protein is associated with psychologic risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosomatic Medicine*, 66, 684-691.
- Suárez, E. C., Boyle, S. H., Lewis, J. G., Hall, R. P. y Young, K. H. (2006). Increases in stimulated secretion of

- proinflammatory cytokines by blood monocytes following arousal of negative affect: The role of insulin resistance as moderator. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20, 331-338.
- Suárez, E. C., Krishnan, R. R. y Lewis, J. G. (2003a). The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy adults. *Psychosomatic Medicine*, 65, 362-369.
- Suárez, E. C., Lewis, J. G. y Kuhn, C. M. (2002). The relation of aggression, hostility, and anger to lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor (TNF)- by blood monocytes of normal men. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16, 675-684.
- Suárez, E. C., Lewis, J. G., Krishnan, R. R. y Young, K. H. (2004). Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolisaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1119-1128.
- Suchankova, P., Henningson, S., Baghaei, F., Rosmond, R., Holm, G. y Ekman, A. (2009). Genetic variability within the innate immune system influences personality traits in women. *Genes, Brain & Behavior*, 8(2), 212-217.
- Tsuboi, H., Hamer, M., Tanaka, G., Takagi, K., Kinae, N. y Steptoe, A. (2008). Responses of ultra-weak chemiluminescence and secretory IgA in saliva to the induction of angry and depressive moods. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22, 209-214.
- Wahle, M., Neumann, R. P., Moritz, F., Krause, A., Buttgerit, F. y Baerwald, C. G. O. (2005). Beta2-adrenergic receptors mediate the differential effects of catecholamines on cytokine production of PBMC. *Journal Interferon Cytokine Research*, 25, 384-394.
- WHO (2013). *Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence*. Ginebra: WHO/WHD.
- Wilcox, S., King, A. C., Vitalino, P. P. y Brassington, G. (2000). Anger expression and natural killer cell activity in family caregivers participating in a physical activity trial. *Journal of Health Psychology*, 5(4), 431-440.
- Zalcman, S. S. y Siegel, A. (2006). The neurobiology of aggression and rage: Role of cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20, 507-514.

## La relevancia del alcohol en la violencia

ÁNGEL ROMERO MARTÍNEZ

LUIS MOYA ALBIOL

### 1. INTRODUCCIÓN

La adicción y/o el consumo de sustancias tóxicas es un factor relevante en el desencadenamiento de los comportamientos violentos. No obstante, las adicciones y/o el consumo de sustancias no siempre van unidos a la violencia, pudiendo incluso presentarse independientemente de ella, ya que no mantienen una relación causal. De hecho, las conductas violentas suelen preceder al consumo de sustancias de abuso (Beck y Heinz, 2013; Collins y Messerschmidt, 1993; Farrington, 1994; Gómez y cols., 2008; Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013). En este sentido, los estudios de genética han revelado cierto grado de independencia en la heredabilidad del riesgo de desarrollar una dependencia del alcohol del de ser violento, puesto que el solapamiento entre ambas sería más evidente en el caso de las personas que desarrollan un alcoholismo temprano (Cloninger y cols., 1981; Lejuez y cols., 2010).

El alcohol es la sustancia de abuso más estrechamente relacionada con la violencia (Alcázar-Córcoles y Bezos-Saldaña, 2011; Beck y Heinz, 2013; Chermack y Blow, 2002; Heinz y cols., 2011; Hoaken y Stewart, 2003), siendo el riesgo de verse involucrado en actos violentos cinco veces mayor en los consumidores respecto a los no consumidores (Heinz y cols., 2011; Lipsey y cols., 1997; Lundholm y cols., 2013). Además, un elevado porcentaje de las personas violentas abusa o tiene dependencia del alcohol, mientras que aquellos que no lo hacen y no son dependientes pueden mostrar conductas violentas bajo sus efectos (Pinto y cols., 2010).

Con la intención de ofrecer una síntesis de la bibliografía científica que ha analizado los mecanismos neurobiológicos que facilitan la aparición de la violencia tras la ingestión de alcohol (tanto aguda como crónica), se describirán, en primer lugar, los principales hallazgos sobre los mecanismos genéticos y prenatales implicados en esta relación. A continuación se expondrán los datos más relevantes sobre el papel de la neurotransmisión, los circuitos cerebrales, las variables hormonales y los déficits cognitivos/neuropsicológicos que explican el motivo por el que el alcohol facilita la expresión de la violencia. Por último, se expondrán los principales modelos explicativos de esta relación.

## 2. INFLUENCIAS GENÉTICAS

Las bajas concentraciones en el Sistema Nervioso Central de serotonina (5-HT) se corresponden con un mayor riesgo de presentar violencia impulsiva en personas dependientes del alcohol (Anderson y Bokor, 2012; George y cols., 2001; Heinz y cols., 2011; Stuart y cols., 2014). Estos bajos niveles de 5-HT podrían ser un rasgo heredable, tal y como han puesto de manifiesto diversas investigaciones. De hecho, se ha demostrado que la herencia genética explica un porcentaje considerable de los mismos, ya que dos estudios revelaron que la heredabilidad explicó aproximadamente el 35 por 100 de las concentraciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en hombres violentos de tipo impulsivo y con dependencia del alcohol (Heinz y cols., 2011; Virkkunen y cols., 1994). No obstante, este porcentaje es relativamente pequeño en comparación con el porcentaje de varianza explicado por los factores ambientales (aproximadamente el 65 por 100). Uno de los más relevantes en la relación alcohol-violencia es el aislamiento social temprano (Heinz y cols., 2001; Oxenstierna y cols., 1986). Por tanto, la posible predisposición genética a presentar una disfunción en la neurotransmisión serotoninérgica sería exacerbada por los factores ambientales tempranos, constituyendo ambos factores etiológicos la clave para el desarrollo y el mantenimiento de la violencia reactiva en pacientes con dependencia del alcohol.

Otros estudios posteriores revelaron que no sólo las alteraciones de los niveles de 5-HT son importantes en la relación alcohol-violencia, sino que las alteraciones genéticas de un receptor específico y del transportador de dicho neurotransmisor también subyacerían a esa relación. En primer lugar, la presencia del polimorfismo corto (Q20) del codón de terminación (gen que bloquea la expresión) del receptor 2B de la 5-HT (5-HT<sub>2B</sub>) aumentaría el riesgo de ser violento tras la ingesta de alcohol, especialmente en los hombres (Bevilacqua y cols., 2010). En segundo lugar, los portadores del alelo corto del precursor (5-HTTLPR) del gen (SCL6A) que regula la recaptación de la 5-HT en la neurona presináptica presentan mayor activación de la amígdala ante estímulos de amenaza, con carácter aversivo y de emociones negativas (Gyurak y cols., 2013; Hariri y cols., 2002, 2005; Heinz y cols., 2005), siendo mayor la activación de la amígdala en portadores de este alelo y consumidores de alcohol (Kobiella y cols., 2011). Además, este alelo corto estaría relacionado con un mayor riesgo de desarrollar una dependencia del alcohol a una edad temprana (alcoholismo de tipo 2), que a su vez se asociaría con mayores rasgos antisociales e impulsivos y comportamientos violentos (Dom y cols., 2006; Hallikainen y cols., 1999; Laucht y cols., 2009). No obstante, un reciente estudio no replicó los resultados previos, ya que fue el alelo largo el que determinó la relación entre el consumo de alcohol y la violencia en un grupo de adolescentes de género masculino (Foshee y cols., 2014). Por tanto, resulta necesario llevar a cabo nuevos estudios que analicen la relación entre esta variante genética y la propensión a la violencia



tras el consumo de alcohol.

Una mutación en el gen que codifica la monoamino-oxidasa (MAOA) fue asociada con un incremento del riesgo de presentar comportamientos violentos, así como con el consumo de alcohol y afecto negativo (ansiedad y depresión) (Heinz y cols., 2011; Saraceno y cols., 2009). De hecho, los hombres que presentaron el alelo MAOA de menor actividad (MAOA-L) fueron más susceptibles que los que presentaron el de mayor actividad (MAOA-H) a desarrollar comportamientos antisociales tras el abuso del alcohol (Caspi y cols., 2002).

### **3. PRINCIPALES SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN IMPLICADOS**

Diversas líneas de investigación, aunque en su mayoría de naturaleza correlacional, señalan la importancia que podrían tener los déficits en la neurotransmisión monoaminérgica, especialmente de la 5-HT, en la relación del alcohol con la violencia (Heinz y cols., 2011; Stuart y cols., 2014).

En primer lugar, se ha demostrado que la reducción de los niveles de 5-HT incrementaría el riesgo de manifestar conductas violentas en individuos con altos niveles de ira y hostilidad, facilitándose la expresión de la violencia tras la ingesta de alcohol (Delgado y cols., 1999; Dougherty y cols., 1999; Salomon y cols., 1994). En segundo lugar, también se ha observado que los alcohólicos de tipo 2 (aquellas personas que inician el consumo de alcohol a una edad temprana y que presentan una alta predisposición genética a desarrollar una dependencia del mismo) que presentan un incremento de los comportamientos violentos tienen bajos niveles del metabolito 5-HIAA en el LCR, es decir, bajos niveles de degradación de la 5-HT para su posterior excreción a través de la orina (Bohman y cols., 1987; Cloninger, 1987; Virkkunen y cols., 1994). En tercer lugar, el consumo crónico de alcohol y nicotina induciría cambios en la neurotransmisión monoaminérgica, glutamatérgica y GABAérgica, en concreto la reducción de los niveles del transportador de 5-HT a nivel del rafe. Estos cambios serían reversibles en los pacientes que sólo consumen alcohol, ya que no se reestablecieron en los fumadores-bebedores tras la abstinencia (Cosgrove y cols., 2009; Heinz y cols., 2000). En cuarto lugar, se ha observado un aumento de la rigidez comportamental y una reducción del control inhibitorio al disminuir, tanto a nivel agudo como crónico, la 5-HT a nivel central y prefrontal, que estrecharían el foco atencional e incrementarían la saliencia de ciertos estímulos amenazantes facilitando la expresión de la violencia (Chamberlain y cols., 2006; Clarke y cols., 2004). Por último, la administración de un antidepresivo como la fluoxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de 5-HT, disminuye la ira y las agresiones físicas en maltratadores dependientes del alcohol (George y cols., 2011). Diversas líneas de investigación señalan por tanto al sistema serotoninérgico como principal responsable de los efectos facilitadores de la violencia en las personas que consumen alcohol. Sin embargo, los estudios realizados son de



naturaleza correlacional, por lo que no ofrecen los mecanismos neurobiológicos que subyacen a esta relación.

El 5-HT<sub>3</sub> ha sido identificado como uno de los principales receptores de la 5-HT implicados en la facilitación de la violencia tras el consumo de dosis moderadas-altas de alcohol (Miczek y cols., 2004). No obstante, no todos los receptores de la 5-HT facilitan la expresión de la violencia tras el consumo de alcohol, ya que la activación del receptor 5-HT<sub>1B</sub> incluso reduce el riesgo de la misma (Miczek y cols., 2004). Los cambios y/o el mal funcionamiento en otros sistemas de neurotransmisión como el GABAérgico, el monoaminérgico y el glutamatérgico también explicarían el riesgo de reaccionar de forma violenta tras ingerir alcohol (Yanowitch y Coccaro, 2011).

Por un lado, la liberación de GABA y la estimulación del receptor GABA<sub>A</sub> (pero no del GABA<sub>B</sub>) en el área dorsal del rafe incrementa el riesgo de reaccionar de forma violenta tras ingerir alcohol, siendo la subunidad alfa de dicho receptor la que parece estar más implicada en los efectos facilitadores de la violencia tras consumir alcohol. En este sentido, el consumo de alcohol, por mediación del receptor GABA<sub>A</sub>, inhibiría a las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe, lo que a su vez afectaría a la liberación de la 5-HT en el córtex prefrontal (CPF) (Miczek y cols., 2003, 2004).

Diversos estudios señalan las alteraciones en los receptores de la dopamina (DA) y sus transportadores como otros posibles mediadores de la relación alcohol-violencia. Se ha demostrado que hombres alcohólicos violentos presentan mayor densidad de receptores de DA en el córtex estriado que los hombres control (sin violencia ni alcoholismo), mientras que los hombres alcohólicos no violentos presentaron menor densidad de DA que los hombres control (Tiihonen y cols., 1995). Además, estudios post mórtem que compararon alcohólicos de tipo I (alcoholismo tardío y con baja heredabilidad), de tipo II (alcoholismo temprano y con una alta heredabilidad que tienen mayor propensión hacia la violencia) y controles pusieron de manifiesto que los de tipo I presentaron menor densidad de receptores D<sub>2</sub> en regiones corticales que los controles, mientras los de tipo II registraban mayor densidad que los controles (Seo y cols., 2008), aunque la densidad de estos receptores disminuye con la edad, al igual que los niveles de agresividad (Tupala y cols., 2004). Además, los alcohólicos de tipo II también presentaron mayor densidad de transportadores de la DA (DAT) que los controles (Tupala y cols., 2006). Por tanto, las diferencias en la densidad de determinados receptores y transportadores de la DA también permitirían distinguir a los consumidores de alcohol con una propensión a la violencia de los que no presentan ese riesgo.

Por último, el bloqueo de la neurotransmisión glutamatérgica, a través del lugar de unión de la glicina en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), también facilitaría la violencia propiciada por el consumo de alcohol (Heinz y cols., 2011).

#### **4. ESTRUCTURAS CEREBRALES IMPLICADAS**

El CPF, las estructuras límbicas, como la amígdala, y la conectividad entre ellas presentan un funcionamiento deficitario tras la ingestión de alcohol (tanto a nivel crónico como agudo), lo que facilitaría la expresión de la conducta violenta (Gan y cols., 2015; Pedersen y cols., 2014). Además, determinados alelos en los genes que codifican el transportador de la 5-HT y que afectan a su recaptación y la *MAOA* (que afectaría a su metabolismo) explican parcialmente este funcionamiento característico de la amígdala y la mala conectividad con el CPF (Caspi, y cols., 2002; Heinz y cols., 2005; Pezawas y cols., 2005).

La facilitación de la expresión de la violencia de tipo impulsivo o reactivo tras el consumo agudo de alcohol puede ser explicada por la desinhibición límbica y/o la hiperreactividad de la amígdala para el procesamiento de estímulos amenazantes, así como por la hipoactivación del CPF, que sería incapaz de regular dicha hiperreactividad. Junto a ello, la hiperreactividad del córtex estriado ventral incrementa la impulsividad de los individuos y disminuye el umbral para reaccionar de forma violenta en determinados contextos (Gan y cols., 2015; Pedersen y cols., 2014).

Por otra parte, los déficits cognitivos que provoca el alcohol en el CPF explicarían el desencadenamiento de los comportamientos violentos. Por lo que respecta a la neurotransmisión, el alcohol estimula la liberación de dopamina (DA) y 5-HT en el córtex estriado dorsal y ventral, la amígdala, el CPF y el núcleo accumbens (Heinz y cols., 2011). En este sentido, la liberación de DA en el córtex estriado ventral facilita el inicio de las conductas violentas (Gan y cols., 2015). Además, aquellas personas con una reducida expresión de los receptores de 5-HT en el CPF tienen mayor probabilidad de comportarse de forma violenta tras la ingesta de alcohol. Junto a ello, un número reducido de receptores D2 de la DA en el núcleo estriado incrementa el riesgo de reaccionar de forma impulsiva tras ingerir alcohol (Heinz y cols., 2011).

Por otro lado, el consumo crónico de alcohol induce la expresión de las conductas violentas porque interfiere en el buen funcionamiento de la transmisión de la 5-HT en la amígdala y en el CPF. De este modo, se produce una desinhibición límbica ante el procesamiento de los estímulos amenazantes y el CPF es incapaz de regularla y de mantener el control inhibitorio del comportamiento. Además, conllevaría una regulación deficitaria del receptor dopaminérgico D2 en el córtex estriado ventral, lo que facilita la violencia impulsiva y la adopción de otros comportamientos de riesgo (Heinz y cols., 2011).

## **5. VARIABLES HORMONALES**

Tal y como se ha indicado, la testosterona (T) es la hormona que más se ha relacionado con la agresión, tanto en animales como en humanos (Archer, 2006; Van Anders y Watson, 2006). Las personas violentas con dependencia del alcohol presentaban niveles más altos de T que las no violentas (George y cols., 2001; Lindman

y cols., 1987). De este modo, los niveles de T aumentan tras la ingesta aguda de alcohol (Sarkola y Eriksson, 2003). No obstante, el consumo crónico de alcohol disminuye los niveles séricos de T (Eagon y cols., 1983; Irwin y cols., 1988; Van Thiel y Lester, 1979; Von der Pahlen, 2005), que aumentan únicamente en los hombres con dependencia del alcohol durante la primera semana de abstinencia (Hasselblatt y cols., 2006). En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la T desempeña un rol modulador en la expresión de la violencia, por lo que no se pueden dejar de lado otros factores neurobiológicos con una mayor implicación en ella.

El desequilibrio entre los niveles endógenos de T y cortisol facilita la expresión de la violencia. De hecho, se ha descrito un eje hipotálamo-hipofiso-adrenal hipoactivo que no puede inhibir la producción de T por parte del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (Etelälahti y cols., 2011; Terburg y cols., 2009). Como consecuencia de ello, los niveles de T en hombres aumentan y promueven la aparición de conductas violentas, un efecto que, a su vez, disminuye su sensibilidad a la pena o el miedo y la participación en conductas de alto riesgo como el consumo de alcohol (Bergman y Brismar, 1994; Terburg y cols., 2009; Romero-Martínez y cols., 2013a). Por tanto, la alta T y los bajos niveles de C pueden promover un comportamiento agresivo después de la adopción de conductas de riesgo como el consumo de alcohol. En línea con esta hipótesis, un alto consumo de alcohol medió la relación entre los niveles de T y cortisol y la propensión a la violencia en hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja (Romero-Martínez y cols., 2015).

## **6. DÉFICITS COGNITIVOS/NEUROPSICOLÓGICOS**

Numerosas competencias cognitivas se ven afectadas por el consumo crónico de alcohol, debido fundamentalmente a sus efectos neurotóxicos. En este sentido, se ha constatado la existencia de déficits en las funciones cognitivo-conductuales en las personas violentas con abuso y/o dependencia del alcohol (Beck y cols., 2014; Clements y Schumacher, 2010; Easton y cols., 2008; Giancola y cols., 2011). Los déficits que han sido analizados de modo más extenso son los relacionados con las funciones ejecutivas y la memoria, fundamentalmente por su mayor vulnerabilidad a los efectos tóxicos del alcohol, pero también por la importancia que tienen en la adecuación social (Landa y cols., 2004).

### **6.1. Funciones ejecutivas, memoria y atención**

Bajo esta denominación se integrarían los procesos de producción de la conducta, la memoria operativa, la planificación, la inhibición, la flexibilidad cognitiva y la toma de decisiones. Este conjunto de procesos cognitivos nos orientan hacia la resolución de situaciones complejas o novedosas, considerando simultáneamente las consecuencias

inmediatas y demoradas de las distintas alternativas de respuesta (Tirapu-Ustárrroz y cols., 2005). Por ello resultan fundamentales en la regulación del comportamiento. Se ha constatado que las funciones ejecutivas desempeñan un papel mediador en la violencia tras el consumo de alcohol, de modo que cuanto más marcados sean los déficits en estas funciones, mayor será la probabilidad de expresar la violencia tras el consumo de alcohol (Giancola, 2000, 2004; Giancola y cols., 2012; Godlaski y Giancola, 2009).

El consumo de alcohol aumenta el riesgo de reaccionar de forma violenta puesto que afecta a las capacidades de inicio, planificación y regulación del comportamiento. Por tanto, provoca déficits en el control inhibitorio de la conducta e incrementa los niveles de impulsividad (Giancola, 2004). Además, también se asocia con una mayor rigidez cognitiva (Romero-Martínez y cols., 2013b, 2013c). Los déficits en los procesos de toma de decisiones, que dependen de manera fundamental de los mecanismos cerebrales que regulan la homeostasis, las emociones y los sentimientos, explicarían por qué se tiende a reaccionar con violencia, ya que se daría prioridad a la gratificación inmediata descuidando los beneficios y/o consecuencias del comportamiento a medio-largo plazo (Giancola y cols., 2012; Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013; Stout y cols., 2005). Tanto los procesos adictivos como la expresión de la violencia son el resultado de errores en la toma de decisiones, debido básicamente a una capacidad deficitaria para aprender de los errores y del castigo, que ha sido relacionada con la disfunción serotoninérgica (Cloninger, 1987; Heinz y cols., 2011).

Los déficits en la memoria operativa, a largo plazo y en los procesos de recuperación de la información verbal y visual, así como los hallados en la atención sostenida y dividida en personas violentas, se asocian frecuentemente con alteraciones en las funciones ejecutivas (Paraskevaides y cols., 2010; Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013). De hecho, la aparición de la violencia tras el consumo de alcohol no está directamente relacionada con los déficits de memoria y/o atención, sino que éstos afectan al buen funcionamiento de las funciones ejecutivas, cuya relación con la violencia es más directa.

De todos los modelos que intentan explicar la perpetración del acto violento bajo los efectos del alcohol, aquel que cuenta con mayor difusión es la hipótesis planteada en el Alcohol Myopia Model (AMM) (Steele y Joseph, 1990), que afirma que el consumo de alcohol restringe la amplitud de información que el SNC es capaz de procesar, debido principalmente a la reducción de los recursos atencionales. Además, los escasos recursos atencionales se focalizan en aquellos estímulos que destacan sobre el resto y a los que se les suele otorgar una valencia negativa, incrementándose así la probabilidad de reaccionar de modo violento al descuidar parte de la información (Giancola y cols., 2011).

El consumo crónico de alcohol tras un traumatismo craneoencefálico (TCE) acentúa los déficits cognitivos en la memoria y en las estrategias de resolución de problemas derivados de él (De Guise y cols., 2009; Taylor y cols., 2003). Al reanudarse el consumo de alcohol tras el TCE se producen mayores niveles de irritabilidad y mayor riesgo de

comportamientos agresivos (Castaño-Monsalve y cols., 2013; Kreutzer y cols., 1995). No obstante, no es posible establecer una relación causal entre estos déficits cognitivos y la violencia, sino que mantendrían una relación indirecta, puesto que el mal funcionamiento cognitivo redundaría en un mal desempeño de las funciones ejecutivas, cuya implicación en la regulación del comportamiento es más directa. Además, estos estudios no contemplaron las estructurales cerebrales o las redes neurales que podrían estar dañadas y que podrían afectar a la regulación del comportamiento.

## 7. MODELOS EXPLICATIVOS

A continuación se presentan algunos de los modelos que se han basado en los hallazgos neurobiológicos y cognitivos para ofrecer una explicación del papel facilitador del alcohol sobre la conducta violenta. Estos modelos no deben concebirse de forma mutuamente excluyente, puesto que en algunas ocasiones es difícil distinguir los límites entre ellos o presentan ciertas limitaciones que pueden ser complementadas con las aportaciones de otros modelos.

Modelo, teorías e hipótesis	Definición
<b>Modelo causa indirecta</b>	El alcohol no es causa directa de la violencia, sino que provoca déficits en múltiples dominios cognitivos que incrementan la probabilidad de reaccionar de forma violenta.
<b>Hipótesis desinhibición</b>	Las propiedades farmacológicas del alcohol interfieren en el funcionamiento de diversas estructuras cerebrales encargadas del control inhibitorio del comportamiento.
<b>Modelo de la miopía</b>	El consumo de alcohol deteriora el procesamiento cognitivo dependiente de la atención. De este modo, se restringe la percepción de la información externa e interna para focalizar la percepción consciente en un pequeño número de estímulos salientes e incrementar así la probabilidad de reaccionar de modo violento al descuidar parte de la información.
<b>Sesgo atribución hostil</b>	Bajo los efectos del alcohol, los estímulos que generan incertidumbre en las relaciones interpersonales pueden ser malinterpretados y atribuirles connotaciones peyorativas y/u hostiles.
<b>Déficits en la respuesta de miedo</b>	El alcohol provoca la violencia, ya que altera la capacidad para detectar con precisión y evaluar las señales de peligro y de amenaza (por ejemplo, la detección de una amenaza menor y no tener en cuenta el tamaño físico de un oponente).
<b>Hipótesis de la autoconciencia: procesamiento de la información sociocognitiva</b>	El alcohol incrementaría el comportamiento violento en la medida en que aparece una información incongruente con el mantenimiento de la propia autoconciencia.
<b>Aumento del</b>	El alcohol aumentaría el estado de activación general, pero amortiguaría la respuesta al

## 8. CONCLUSIONES

Los déficits descritos hasta el momento permiten profundizar en la comprensión de la perpetración del acto violento por parte de los consumidores de alcohol. La mayor parte de los estudios se han focalizado en determinadas variables neurobiológicas por la importancia que tienen para la regulación del comportamiento. Estos déficits subyacerían a la incapacidad para regular el comportamiento y para tomar decisiones de forma lógica, puesto que no valorarían de manera adecuada las consecuencias de esa conducta. De este modo, los consumidores de alcohol presentarían dificultades para regular su comportamiento, incrementando el riesgo de emplear la violencia, ya que en su registro no existen modos de canalizar o de expresar esos estados internos de manera adecuada. A nivel neuroanatómico podría simplificarse como resultado de la hipoactivación del CPF, que sería incapaz de regular la hiperactivación del sistema límbico, especialmente de la amígdala. Los sistemas de neurotransmisión que explicarían esta conectividad alterada serían, principalmente, el serotoninérgico, el gabaérgico, el dopaminérgico y el glutamatérgico.

Se han propuesto diversos modelos teóricos que tratarían de explicar la violencia humana propiciada por el consumo de alcohol. La mayor parte de ellos establecen que la facilitación de la violencia por el consumo de alcohol se debería a una disminución del SNC para procesar la información externa e interna al organismo, unida a una atribución de sesgo hostil a aquellas señales de carácter ambiguo. Sin embargo, de todos ellos destaca el Alcohol Myopia Model, puesto que cuenta con mayor número de investigaciones que lo avalen.

Por último, cabe destacar que una limitación importante de los estudios emprendidos hasta la fecha es la variabilidad en las poblaciones empleadas, puesto que la mayoría utiliza un tamaño muestral muy reducido y poblaciones muy heterogéneas, además de variaciones considerables en el tiempo de abstinencia, el historial de consumo y diversas variables sociodemográficas como la edad, la etnia, el nivel socioeconómico, etc., que podrían explicar en algunas ocasiones las diferencias entre los grupos. Por ello, las futuras líneas de investigación tendrían que estar dirigidas a paliar estas limitaciones e implementarlas mediante estudios de neuroimagen y parámetros genéticos. Esto permitiría completar y ratificar los hallazgos previos, así como planificar estrategias de intervención que tratasen de mejorar los déficits cognitivos y neurobiológicos que presentan.

---

## REFERENCIAS

- Alcázar-Córcoles, M. A. y Bezos-Saldaña, L. (2011). Cocaetileno y violencia: influencia de la interacción cocaína-alcohol en la conducta antisocial. *Anuario de Psicología Jurídica*, 21, 49-55.
- Anderson, P. D. y Bokor, G. (2012). Forensic aspects of drug-induced violence. *Journal of Pharmacy Practice*, 25(1), 41-49.
- Archer, J. (2006). Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(3), 319-345.
- Beck, A. y Heinz, A. (2013). Alcohol-related aggression-social and neurobiological factors. *Deutsches Ärzteblatt international*, 110(42), 711-715.
- Beck, A., Heinz, A. J. y Heinz, A. (2014). Translational clinical neuroscience perspectives on the cognitive and neurobiological mechanisms underlying alcohol-related aggression. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 17, 443-474.
- Bevilacqua, L., Doly, S., Kaprio, J., Yuan, Q., Tikkanen, R., Paunio, T., ... Goldman, D. (2010). A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature*, 468(7327), 1061-1066.
- Bergman, B. y Brismar, B. (1994). Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 311-316.
- Bohman, M., Cloninger, R., Sigvardsson, S. y Vonknorring, A. L. (1987). The genetics of alcoholisms and related disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 21, 447-452.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297(5582), 851-854.
- Castaño-Monsalve, B., Bernabeu-Guitart, M., López, R., Bulbena-Vilarrasa, A. y Quemada, J. I. (2013). Consumo de alcohol y tóxicos en pacientes con traumatismo craneoencefálico: repercusión neuroconductual y sobrecarga del cuidador. *Revista Neurología*, 56(7), 363-369.
- Chamberlain, S. R., Müller, U., Blackwell, A. D., Clark, L., Robbins, T. W. y Sahakian, B. J. (2006). Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science*, 311(5762), 861-863.
- Chermack, S. T. y Blow, F. C. (2002). Violence among individuals in substance abuse treatment: the role of alcohol and cocaine consumption. *Drug Alcohol Dependence*, 66, 29-37.
- Clarke, H. F., Dalley, J. W., Crofts, H. S., Robbins, T. W. y Roberts, A. C. (2004). Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science*, 304, 878-880.
- Clements, K. y Schumacher, J. A. (2010). Perceptual biases in social cognition as potential moderators of the relationship between alcohol and intimate partner violence: A review. *Aggression and Violent Behavior*, 15(5), 357-368.
- Cloninger, C. R. (1987). Neurogenetic adaptive-mechanisms in alcoholism. *Science*, 236, 410-416.
- Cloninger, C. R., Bohman, M. y Sigvardsson, S. (1981). Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry*, 38(8), 861-868.
- Collins, J. J. y Messerschmidt, M. A. (1993). Epidemiology of alcohol-related violence. *Alcohol Health & Research World*, 17, 93-100.
- Cosgrove, K. P., Krantzler, E., Frohlich, E. B., Stiklus, S., Pittman, B., Tamagnan, G. D., ... Staley, J. K. (2009). Dopamine and serotonin transporter availability during acute alcohol withdrawal: effects of comorbid tobacco smoking. *Neuropsychopharmacology*, 34, 2218-2226.
- De Guise, E., Leblanc, J., Dagher, J., Lamoureux, J., Jishi, A. A., Maleki, M., ... Feyz, M. (2009). Early outcome in patients with traumatic brain injury, pre-injury alcohol abuse and intoxication at time of injury. *Brain Injury*, 23, 853-865.
- Dom, G., D'Haene, P., Hulstijn, W. y Sabbe, B. (2006). Impulsivity in abstinent early- and late-onset alcoholics: Differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction*, 101, 50-59.
- Dougherty, D. M., Moeller, F. G., Bjork, J. M. y Marsh, D. M. (1999). Plasma L-tryptophan depletion and aggression. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 467, 57-65.
- Delgado, P. L., Price, L. H., Miller, H. L., Salomon, R. M., Aghajanian, G. K., Heninger, G. R. y Charney, D. S. (1994). Serotonin and the neurobiology of depression —effects of tryptophan depletion in drug-free depressed-patients. *Archives of General Psychiatry*, 51, 865-874.
- Eagon, P. K., Porter, L. E. y Van Thiel, D. H. (1983). The role of estrogens and androgens in the feminization of the chronic alcoholic male. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 7, 140-143.
- Easton, C. J., Sacco, K. A., Neavins, T. M., Wupperman, P. y George, T. P. (2008). Neurocognitive performance among alcohol dependent men with and without physical violence toward their partners: a preliminary report. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 34(1), 29-37.
- Etelälähti, T. J., Saarikoski, S. T. y Eriksson, C. J. (2011). Associations of corticosterone and testosterone with alcohol drinking in F2 populations derived from AA and ANA rat lines. *Alcohol and Alcoholism*, 45, 421-426.



- Farrington, D. (1994). Early developmental prevention of juvenile delinquency. *Criminal Behavior and Mental Health*, 4, 209-227.
- Foshee, V. A., Benefield, T. S., Puvanesarajah, S., Reyes, H. L., Haberstick, B. C., Smolen, A., ... Suchindran, C. (2014). Self-regulatory failure and the perpetration of adolescent dating violence: Examining an alcohol use by gene explanation. *Aggressive Behavior*. doi: 10.1002/ab.21550.
- Gan, G., Sterzer, P., Marxen, M., Zimmermann, U. S. y Smolka, M. N. (2015). Neural and behavioral correlates of alcohol-induced aggression under provocation. *Neuropsychopharmacology*. doi: 10.1038/npp.2015.141.
- George, D. T., Phillips, M. J., Lifshitz, M., Lionetti, T. A., Spero, D. E., Ghassemzadeh, N., ... Rawlings, R. R. (2011). Fluoxetine treatment of alcoholic perpetrators of domestic violence: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled intervention study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(1), 60-65.
- George, D. T., Umhau, J. C., Phillips, M. J., Emmela, D., Ragan, P. W., Shoaf, S. E. y Rawlings, R. R. (2001). Serotonin, testosterone and alcohol in the etiology of domestic violence. *Psychiatry Research*, 104(1), 27-37.
- Giancola, P. R. (2000). Executive functioning: a conceptual framework for alcohol-related aggression. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8, 576-597.
- Giancola, P. (2004). Executive functioning and alcohol-related aggression. *Journal of Abnormal Psychology*, 113, 541-555.
- Giancola, P. R., Duke, A. A. y Ritz, K. Z. (2011). Alcohol, violence, and the Alcohol Myopia Model: preliminary findings and implications for prevention. *Addictive Behaviors*, 36, 1019-1022.
- Giancola, P. R., Godlaski, A. J. y Roth, R. M. (2012). Identifying component-processes of executive functioning that serve as risk factors for the alcohol-aggression relation. *Psychology of Addictive Behaviors*, 26(2), 201-211.
- Godlaski, A. J. y Giancola, P. R. (2009). Executive functioning, irritability, and alcohol-related aggression. *Psychology of Addictive Behaviors*, 23(3), 391-403.
- Gómez, J., Valderrama-Zurián, J. C., Tortajada, S., Girva, T., Clari, E. y Saiz, A. (2008). Cocaína, violencia y género desde el punto de vista de los profesionales. *Revista Española de Drogodependencias*, 33(2), 180-194.
- Gyurak, A., Haase, C. M., Sze, J., Goodkind, M. S., Coppola, G., Lane, J., ... Levenson, R. W. (2013). The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on empathic and self-conscious emotional reactivity. *Emotion*, 13, 25-35.
- Hallikainen, T., Saito, T., Lachman, H. M., Volavka, J., Pohjalainen, T., Ryyänen, O. P., ... Tiihonen, J. (1999). Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Molecular Psychiatry*, 4(4), 385-388.
- Hariri, A. R., Drabant, E. M., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Mattay, V. S., Egan, M. F. y Weinberger, D. R. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 62, 146-152.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., ... Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297, 400-403.
- Hasselblatt, M., Krieg-Hartig, C., Hüfner, M., Halaris, A. y Ehrenreich, H. (2003). Persistent disturbance of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in abstinent alcoholic men. *Alcohol and Alcoholism*, 38, 239-242.
- Heinz, A. J., Beck, A., Meyer-Lindenberg, A., Sterzer, P. y Heinz A. (2011). Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(7), 400-413.
- Heinz, A., Braus, D. F., Smolka, M. N., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D., ... Büchel, C. (2005). Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nature Neuroscience*, 8(1), 20-21.
- Heinz, A., Jones, D. W., Mazzanti, C., Goldman, D., Ragan, P., Hommer, D., ... Weinberger, D. R. (2000). A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biological Psychiatry*, 47, 643-649.
- Heinz, A., Mann, K., Weinberger, D. R. y Goldman, D. (2001). Serotonergic dysfunction, negative mood states, and response to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 487-495.
- Hoaken, P. N. y Stewart, S. H. (2003). Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addictive Behaviors*, 28(9), 1533-1554.
- Irwin M., Dreyfus, E., Baird, S., Smith, T. L. y Schuckit, M. (1988). Testosterone in chronic alcoholic men. *British Journal of Addiction*, 83, 949-953.
- Kobiella, A., Reimold, M., Ulshöfer, D. E., Ikonomidou, V. N., Vollmert, C., Vollstädt-Klein, S., ... Smolka, M. N. (2011). How the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism influences amygdala function: the roles of in vivo serotonin transporter expression and amygdala structure. *Translational Psychiatry*, 1, e37.
- Kreutzer, J. S., Marwitz, J. H. y Witol, A. D. (1995). Interrelationships between crime, substance abuse, and aggressive behaviours among persons with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 9, 757-768.
- Landa, N., Fernández-Montalvo, J. y Tirapu-Ustárroz, J. (2004). Neuropsychological impairments in alcoholism;



- reviewing working memory and executive cognitive functioning. *Adicciones*, 16, 41-51.
- Laucht, M., Treutlein, J., Schmid, B., Blomeyer, D., Becker, K., Buchmann, A. F., Banaschewski, T. y cols. (2009). Impact of psychosocial adversity on alcohol intake in young adults: Moderation by the LL genotype of the serotonin transporter polymorphism. *Biological Psychiatry*, 66, 102-109.
- Lejuez, C. W., Magidson, J. F., Mitchell, S. H., Sinha, R., Stevens, M. C. y De Wit, H. (2010). Behavioral and biological indicators of impulsivity in the development of alcohol use, problems, and disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(8), 1334-1345.
- Lindman, R., Järvinen, P. y Vidjeskog, J. (1987). Verbal interactions of aggressively and nonaggressively predisposed males in a drinking situation. *Aggressive Behavior*, 13, 187-196.
- Lipsey, M. W., Wilson, D. B., Cohen, M. A. y Derzon, J. H. (1997). Is there a causal relationship between alcohol use and violence? A synthesis of evidence. *Recent Developments in Alcohol*, 13, 245-282.
- Lundholm, L., Haggård, U., Möller, J., Hallqvist, J. y Thiblin, I. (2013). The triggering effect of alcohol and illicit drugs on violent crime in a remand prison population: a case crossover study. *Drug and Alcohol Dependence*, 129(1-2), 110-115.
- Miczek, K. A., Fish, E. W. y De Bold, J. F. (2003). Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Hormones & Behavior*, 44(3), 242-257.
- Miczek, K. A., Fish, E. W., De Almeida, R. M., Faccidomo, S. y Debold, J. F. (2004). Role of alcohol consumption in escalation to violence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036, 278-289.
- Oxenstierna, G., Edman, G., Iselius, L., Oreland, L., Ross, S. B. y Sedvall, G. (1986). Concentrations of monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of twins and unrelated individuals — a genetic study. *Journal of Psychiatric Research*, 20(1), 19-29.
- Paraskevaides, T., Morgan, C. J., Leitz, J. R., Bisby, J. A., Rendell, P. G. y Curran, H. V. (2010). Drinking and future thinking: acute effects of alcohol on prospective memory and future simulation. *Psychopharmacology*, 208, 301-308.
- Pedersen, W. C., Vásquez, E. A., Bartholow, B. D., Grosvenor, M. y Truong, A. (2014). Are you insulting me? Exposure to alcohol primes increases aggression following ambiguous provocation. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 40(8), 1037-1049.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., ... Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 8(6), 828-834.
- Pinto, L. A., Sullivan, E. L., Ronsebaum, A., Wyngarden, N., Umhau, J. C., Miller, M. W. y Taft, C. T. (2010). Biological correlates of intimate partner violence perpetration. *Aggressive and Violent Behavior*, 15(5), 387-398.
- Romero-Martínez, A., González-Bono, E., Lila, M. y Moya-Albiol, L. (2013a). Testosterone/cortisol ratio in response to acute stress: A possible marker of risk for marital violence. *Social Neuroscience*, 8, 240-247.
- Romero-Martínez, Á., Lila, M., Catalá-Miñana, A., Williams, R. K. y Moya-Albiol, L. (2013b). The contribution of childhood parental rejection and early androgen exposure to impairments in socio-cognitive skills in intimate partner violence perpetrators with high alcohol consumption. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(8), 3753-3770.
- Romero-Martínez, A., Lila, M. y Moya-Albiol, L. (2015). Alcohol abuse mediates the association between baseline T/C ratio and anger expression in intimate partner violence perpetrators. *Behavioral Science*, 5(1), 113-120.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Sariñana-González, P., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2013c). High testosterone levels and sensitivity to acute stress in perpetrators of domestic violence with low cognitive flexibility and impairments in their emotional decoding process: a preliminary study. *Aggressive Behavior*, 39(5), 355-369.
- Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (2013). Neuropsicología de los maltratadores: el rol de los traumatismos craneoencefálicos y el abuso y/o dependencia del alcohol. *Revista Neurología*, 57(11), 515-522.
- Salomon, R. M., Mazure, C. M., Delgado, P. L., Mendia, P. y Charney, D. S. (1994). Serotonin function in aggression — the effect of acute plasma tryptophan depletion in aggressive patients. *Biological Psychiatry*, 35, 570-572.
- Saraceno, L., Munafo, M., Heron, J., Craddock, N. y Van den Bree, M. B. M. (2009). Genetic and non-genetic influences on the development of co-occurring alcohol problem use and internalizing symptomatology in adolescence: a review. *Addiction*, 104, 1100-1121.
- Sarkola, T. y Eriksson, C. J. (2003). Testosterone increases in men after a low dose of alcohol. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, 27(4), 682-685.
- Seo, D., Patrick, C. J. y Kennealy, P. J. (2008). Role of serotonin and dopamine system interactions in the

- neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression and Violent Behavior*, 13(5), 383-395.
- Steele, C. M. y Joseph, R. A. (1990). Alcohol myopia: its prized and dangerous effects. *American Psychologist*, 45, 921-933.
- Stout, J. C., Rock, S. L., Campbell, M. C., Busemeyer, J. R. y Finn, P. R. (2005). Psychological processes underlying risky decisions in drug abusers. *Psychology of Addictive Behaviors*, 19, 148-157.
- Stuart, G. L., Temple, J. R., Follansbee, K. W., Bucossi, M. M., Hellmuth, J. C. y Moore, T. M. (2008). The role of drug use in a conceptual model of intimate partner violence in men and women arrested for domestic violence. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22(1), 12-24.
- Stuart, G. L., McGeary, J. E., Shorey, R. C., Knopik, V. S., Beaucage, K. y Temple, J. R. (2014). Genetic associations with intimate partner violence in a sample of hazardous drinking men in batterer intervention programs. *Violence Against Women*, 20(4), 385-400.
- Terburg, D., Morgan, B. y Van Honk, J. (2009). The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *International Journal of Law and Psychiatry*, 32, 216-223.
- Tiihonen, J., Kuikka, J., Bergstrom, K., Hakola, P., Karhu, J., Ryyanen, O. P. y Fohr, J. (1995). Altered striatal dopamine re-uptake site densities in habitually violent and non-violent alcoholics. *Nature Medicine*, 1, 654-657.
- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., Pelegrín-Valero, C. y Albéniz-Ferreras, A. (2005). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista Neurología*, 41, 177-186.
- Tupala, E., Hall, H., Halonen, P. y Tiihonen, J. (2004). Cortical dopamine D2 receptors in type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography. *Synapse*, 54, 129-137.
- Tupala, E., Halonen, P. y Tiihonen, J. (2006). Visualization of the cortical dopamine transporter in type 1 and 2 alcoholics with human whole hemisphere autoradiography. *European Neuropsychopharmacology*, 16(8), 552-560.
- Van Anders, S. y Watson, N. (2006). Social neuroendocrinology: effects of social contexts and behaviours on sex steroids in humans. *Human Nature*, 17, 212-237.
- Van Thiel, D. H. y Lester, R. (1979). The effect of chronic alcohol abuse on sexual function. *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 8, 499-510.
- Virkkunen, M., Kallio, E., Rawlings, R., Tokola, R., Poland, R. E., Guidotti, A., ... Linnoila, M. (1994). Personality profiles and state aggressiveness in Finnish alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 51, 28-33.
- Von der Pahlen, B. (2005). The role of alcohol and steroid hormones in human aggression. *Vitamins & Hormones*, 70, 415-437.
- Yanowitch, R. y Coccaro, E. F. (2011). The neurochemistry of human aggression. *Advances in Genetics*, 75, 151-169.

# **Déficits neuropsicológicos asociados a la relación entre abuso de cocaína y violencia: mecanismos neuronales facilitadores\***

ÁNGEL ROMERO MARTÍNEZ  
LUIS MOYA ALBIOL

## **1. INTRODUCCIÓN**

La adicción a sustancias tóxicas es entendida como un factor relevante en el desencadenamiento de comportamientos antisociales y/o violentos. No obstante, las adicciones no siempre van unidas a la violencia, e incluso pueden presentarse independientemente de ellas, puesto que no mantienen una relación causal (Gómez y cols., 2008; Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013). De hecho, las conductas violentas suelen preceder al consumo de drogas (Collins y Messerschmidt, 1993; Farrington, 1994). Diversos estudios han puesto de manifiesto que existe una relación positiva entre el consumo de cocaína y el desarrollo de comportamientos violentos (Brody y cols., 1990; Moore y cols., 2008; Kraanen y cols., 2014; Pennings y cols., 2002), así como con la severidad de éstos (Chermack y Blow, 2002). La facilitación podría producirse bien de forma directa por su consumo agudo (Licata y cols., 1993), bien de forma indirecta a través de los déficits cognitivos provocados por la alta exposición prenatal (Bendersky y Lewis, 1998; 2001; Mayes y cols., 1996) o por su consumo crónico durante la etapa adulta (Volkow y cols., 1997).

Por otra parte, tanto el género como el policonsumo de sustancias tóxicas junto a la cocaína son entendidos como precipitantes de la violencia (Delaney-Black y cols., 2004). La relación entre el abuso de la cocaína y la violencia es más evidente en hombres (Chermack y cols., 2010), y el consumo de cocaína suele producirse frecuentemente unido al de alcohol (Alcázar-Córcoles y Bezos-Saldaña, 2011; Chermack y cols., 2008; Chérrez-Bermejo y Alás-Brun, 2014). Ello incrementa los efectos euforizantes de la cocaína en duración e intensidad y aumentaría el riesgo de reaccionar de forma violenta (Heinz y cols., 2011; Lizasoain y cols., 2001; McCance-Katz y cols., 1998).

La ausencia de un cuerpo teórico definido y sistematizado sobre los factores mediadores entre el uso, abuso y/o dependencia de la cocaína y la facilitación de la

violencia y, específicamente, los déficits neuropsicológicos que la precipitarían dificulta la comprensión de cuáles son los mecanismos inductores. A la vista de lo expuesto hasta el momento, y con la intención de ofrecer una síntesis de la bibliografía científica que analice las variables mediadoras entre la exposición y/o consumo de cocaína y la facilitación del comportamiento agresivo, se describirán, en primer lugar, los principales hallazgos sobre los dominios neuropsicológicos alterados en las personas con abuso/dependencia y las expuestas en el ambiente prenatal a dicho tóxico. A continuación se expondrán los hallazgos más relevantes sobre el papel de las principales variables coadyuvantes a estos déficits, como son el género y el abuso/dependencia del alcohol junto a la cocaína. Por último, y teniendo en cuenta los datos existentes acerca del funcionamiento alterado de varias estructuras cerebrales que subyacen a dichos déficits, se analizará la posible existencia de daño orgánico o de hipofuncionalidad en el Sistema Nervioso Central (SNC).

## **2. DOMINIOS NEUROPSICOLÓGICOS**

### **2.1. Empatía**

Los sujetos dependientes de la cocaína presentan déficits relacionados con aspectos concretos de la empatía. En concreto, se concentrarían en la toma de perspectiva, la descodificación emocional y la empatía emocional (Kemmis y cols., 2007; Preller y cols., 2014; Roselli, y Ardila, 1996; Verdejo-García y cols., 2007). Además, también mostrarían un elevado grado de alexitimia, es decir, déficits en la capacidad para identificar y verbalizar las emociones propias (Keller y cols., 1995; Li y Sinha, 2006).

Los procesos de descodificación o de reconocimiento emocional (tanto de las expresiones faciales como de la prosodia) resultan fundamentales para la empatía cognitiva o para inferir los pensamientos, intenciones y/o sentimientos propios y ajenos (Babcock y cols., 2008; Kemmis y cols., 2007; Preller y cols., 2014; Roselli y Ardila, 1996; Verdejo-García y cols., 2007), condicionando el comportamiento que se manifestará posteriormente (Calder y Young, 2005). En este sentido, una mayor severidad del consumo de cocaína se ha relacionado con un peor reconocimiento emocional. En concreto, cuanto mayores sean la cantidad de cocaína consumida y la duración de su consumo, peor será el reconocimiento facial de las expresiones de miedo e ira, respectivamente (Fernández-Serrano y cols., 2010). En línea con estos resultados, jóvenes con un consumo puntual y recreativo, así como consumidores en abstinencia de dicha sustancia, manifestaron déficits específicos en el reconocimiento del miedo en el «eyes test» o el test de lectura de la mente en la mirada (Kemmis y cols., 2007). Además, estos déficits podrían ser relativamente estables puesto que han sido observados en consumidores de varias sustancias, entre ellas la cocaína, en períodos de abstinencia

que oscilaron entre tres y 20 meses (Foisy y cols., 2007).

Los estudios con niños expuestos prenatalmente a cocaína van en la misma línea, ya que se observó que los niños de tres a seis años con exposición prenatal mostraron menor reactividad al llanto de otros niños y al de sus propias madres, e incluso menor competencia para realizar tareas de cooperación que los no expuestos (Jones y cols., 2004).

Los déficits en los procesos de empatía, así como la falta de remordimientos, han sido frecuentemente asociados a conductas antisociales y violenta (Moya-Albiol y cols., 2010; Preller y cols., 2014). Ello podría ser explicado por el hecho de que los déficits en procesos básicos de empatía, como los de la descodificación emocional, están relacionados con una pobre regulación emocional (Schipper, y Petermann, 2013), que a su vez afectaría a la toma de decisiones. Además, la regulación emocional y del comportamiento es peor cuanto menos tiempo llevan en abstinencia los consumidores de cocaína (Fox y cols., 2007). Todo ello facilitaría la expresión de la violencia, al no anticiparse e interpretar correctamente las consecuencias de la propia conducta (Blair, 2003).

Los niños expuestos prenatalmente a la cocaína presentan un pobre control de los impulsos, una peor regulación emocional y mayor irritabilidad que los no expuestos a dicha sustancia (Bendersky y Lewis, 1998; 2001; Campbell y cols., 2000; Fox y cols., 1996; Mayes y cols., 1996). Esta pobre regulación del comportamiento derivaría en una mayor probabilidad de manifestar conductas disruptivas que se mantendrían a lo largo del tiempo y se harían más patentes y graves a medida que avanzara la socialización del niño y/o adolescente (Allen y cols., 2014; Rao y cols., 2007).

## **2.2. Funcionamiento ejecutivo**

El consumo crónico de cocaína se relaciona con un peor funcionamiento ejecutivo que afectaría a la capacidad de inhibición, la flexibilidad cognitiva, la capacidad de planificación, la alternancia de los sets cognitivos y la toma de decisiones (Colzato y cols., 2009; Madoz-Gúrpide y cols., 2011; Morie y cols., 2014; Pike y cols., 2013; Verdejo-García y Pérez-García, 2007; Van der Plas y cols., 2009; Woicik y cols., 2009, 2011). Este mal funcionamiento no sólo ha sido hallado en adultos, sino que los niños y adolescentes expuestos a altos niveles prenatales de dicho tóxico también presentarían estos déficits (Betancourt y cols., 2011; Bridgett y Mayes, 2011; Grewen y cols., 2014; Landi y cols., 2012).

Las funciones ejecutivas resultan críticas para la adecuación social, por lo que los déficits en ellas facilitan la expresión de la violencia (Krämer y cols., 2011; Raaijmakers y cols., 2008). Mientras que los estudios en población adulta consumidora de cocaína y violenta se han centrado en el análisis de la flexibilidad cognitiva y la toma de decisiones, los estudios en niños y adolescentes expuestos a altos niveles de dicha sustancia se han

centrado en los procesos de inhibición. Un estudio mostró que los consumidores de cocaína con mayores niveles de violencia y rasgos antisociales mostraron menor número de errores perseverativos en el test de clasificación de cartas de Wisconsin que aquellos menos violentos (Rosse, Miller y Deutsch, 1993). Dicho estudio sugiere que la mayor flexibilidad cognitiva (o menor número de perseveraciones) en individuos consumidores de cocaína con rasgos antisociales y con altos niveles de violencia podría incrementar sus posibilidades de delinquir y evitar las consecuencias adversas de dichas conductas (Rosse y cols., 1993). Sin embargo, estos resultados resultan incongruentes al compararlos con los de otras poblaciones de sujetos violentos (hombres penados por violencia contra la mujer y población psiquiátrica) que tienden a presentar una menor flexibilidad cognitiva (Miura, 2009; Romero-Martínez y cols., 2013; Romero-Martínez y cols., 2013; Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013). Por tanto, esto podría ser explicado por posibles errores metodológicos en el estudio, como el tamaño de la muestra o los instrumentos empleados para valorar los rasgos antisociales. Respecto a la toma de decisiones, evaluada mediante el juego de azar de Iowa, un estudio demostró que los consumidores de cocaína en abstinencia presentaron un patrón de comportamiento similar al exhibido por diversas poblaciones de sujetos violentos, incluyendo delincuentes sexuales, delincuentes por tráfico de drogas y conductores arrestados por conducir en estado de ebriedad. Por eso estos sujetos daban mucha importancia a las ganancias pero menospreciaban las pérdidas (Yechiam y cols., 2008). Por tanto, presentarían déficits en los procesos de recompensa, pues no valorarían el conjunto de la información sino que se centrarían en aquella que produjera una recompensa inmediata, desdeñando así las pérdidas (Yechiam y cols., 2008).

Los niños y adolescentes expuestos a cocaína durante su gestación presentan con frecuencia un carácter difícil (Bendersky y cols., 2006; Moilanen y cols., 2010) que conduciría a problemas de comportamiento tales como conductas externalizantes y/o delictivas o de riesgo (Allen y cols., 2014; Bennett y cols., 2013; Delaney-Black y cols., 2000; Min y cols., 2014). Ello podría ser explicado por un pobre control inhibitorio, ya que cuanto más pobre es la capacidad de inhibición, mayor es la gravedad de la violencia perpetrada (Bendersky y cols., 2006; Carmody y cols., 2011; Holler y Kavanaugh, 2013; Pawliczek y cols., 2013; Schafer y Fals-Stewart, 1997).

### **2.3. Memoria**

Diversos estudios han puesto de manifiesto que los consumidores adultos de cocaína presentan déficits en la memoria, tanto en el recuerdo inmediato como en el demorado. Además, también presentan déficits en la memoria de trabajo (Fox y cols., 2009; Spronk y cols., 2013; Woicik y cols., 2009), cuyo funcionamiento sustenta el de otros procesos cognitivos de alto nivel, como las funciones ejecutivas (McCabe y cols., 2010). Estos mismos resultados han sido replicados en niños y adolescentes expuestos a altos niveles

prenatales de cocaína (Bridgett y Mayes, 2011; Buckingham-Howes y cols., 2013; Riggins y cols., 2012). Además, estos niños también presentan un desarrollo más lento de estas capacidades que los niños controles de su misma edad (Betancourt y cols., 2011; Buckingham-Howes y cols., 2013).

Respecto a la relación entre el consumo de cocaína, los déficits de memoria y la violencia, sólo un estudio la ha analizado en adultos consumidores de cocaína, y los resultados pusieron de manifiesto que en parejas heterosexuales con policonsumo de drogas, incluida la cocaína, a mayor déficit en el recuerdo demorado de las palabras en el California Verbal Learning Test, peor fue el recuerdo de la frecuencia de agresiones físicas a sus parejas (Medina y cols., 2004). Sin embargo, la relación entre los déficits en los procesos de memoria y la violencia no sería directa, sino que los déficits en el recuerdo demorado podrían estar más asociados a los déficits en las funciones ejecutivas, y éstos a su vez podrían estar más vinculados a la aparición de la violencia (Krämer y cols., 2011; Raaijmakers y cols., 2008).

## **2.4. Atención**

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que el consumo de cocaína en adultos está relacionado con déficits en la atención sostenida y problemas para fijar y cambiar el foco atencional (Spronk y cols., 2013; Woicik y cols., 2009). Por su parte, los estudios con niños expuestos a altos niveles prenatales de dicho tóxico han revelado que tanto los niños como las niñas cometían más errores de omisión en el Continuous Performance Test (con información visual) que los no expuestos a dicha sustancia. Estos resultados se mantienen desde los tres hasta los siete años (Bandstra y cols., 2001). Además, estos déficits podrían circunscribirse específicamente al procesamiento de la información visual del hemisferio derecho, tal y como se demostró con la Sustained visual orienting task (SVOT) (Bandstra y cols., 2001; Heffelfinger y cols., 1997). Finalmente, estos déficits en los procesos de atención serían debidos a alteraciones en la regulación del *arousal* que afectarían al procesamiento, aprendizaje y memorización (Heffelfinger y cols., 2002).

Los estudios que han analizado la relación entre los déficits en los procesos atencionales, la cocaína y la violencia se han centrado en los niños y adolescentes expuestos a altos niveles prenatales de cocaína. Estos estudios concluyeron que los niños y adolescentes expuestos a altos niveles de cocaína tienden a presentar mayores déficits en atención, especialmente en la sostenida, y mayores conductas externalizantes (Bada y cols., 2012; Carmody y cols., 2011; Min y cols., 2014). Tal y como sucede con la memoria, la relación entre la atención y la violencia no es directa, sino que estaría mediada a través de las funciones ejecutivas (Tirapu-Ustárrroz y cols., 2011).

## **3. GÉNERO Y COMBINACIÓN DE COCAÍNA Y ALCOHOL: FACTORES**



## PRECIPITANTES Y FACILITADORES DE LA CONDUCTA VIOLENTA

El género desempeña un papel importante en los efectos de la cocaína, puesto que los niños expuestos prenatalmente a la cocaína, conforme van creciendo, van manifestando más problemas de comportamiento y déficits cognitivos (procesamiento central de la información, habilidades motoras y manejo de conceptos abstractos) que los niños no expuestos, mientras que en niñas no se observaron estas diferencias. Además, dichos déficits, al igual que los problemas de conducta, son más acusados cuanto mayor fue la exposición prenatal (Delaney-Black y cols., 2004). Al comparar a niños y adolescentes de ambos géneros con exposición prenatal a la cocaína, los niños presentaron mayores conductas externalizantes, de riesgo y/o agresivas que las niñas (Allen y cols., 2014; Carmody y cols., 2011; Delaney-Black y cols., 2000). Las habilidades de inhibición mejoran con el paso del tiempo (desde los 7,5 hasta los 11,5 años) incluso en los niños, pero las niñas presentan un mejor pronóstico porque mejoran antes que ellos (Bridgett y Mayes, 2011; Carmody y cols., 2011). Por tanto, los efectos neurotóxicos de la cocaína podrían causar más daño en el SNC de los hombres que en el de las mujeres (Allen y cols., 2014; Carmody y cols., 2011; Chang y cols., 1999).

Generalmente la relación entre el uso y/o abuso de la cocaína y la violencia es más evidente en los hombres que en las mujeres (Allen y cols., 2014; Chermack y cols., 2010), pues éstos muestran mayor probabilidad de manifestar violencia física en general y contra la mujer en particular. En el caso de las mujeres, la agresión aparece verbalmente y va dirigida contra los hijos (Gómez y cols., 2008). Finalmente, tanto en hombres como en mujeres la relación entre el trastorno antisocial de personalidad y el comportamiento agresivo es más evidente cuando hay un abuso de sustancias como la cocaína (Lewis, 2011; Mattson y cols., 2012).

Respecto a la combinación de la cocaína y el alcohol, el riesgo de comportarse de forma violenta es mayor que el que produciría cada uno de dichos tóxicos por separado, al margen de que incrementan los pensamientos violentos (Chermack y Blow, 2002; Chérrez-Bermejo y Alás-Brun, 2014; Kraanen y cols., 2014). Esto podría ser explicado porque la combinación de ambas sustancias produciría un metabolito conocido como *cocaetileno*, con propiedades distintas a las de ambas sustancias, interfiriendo especialmente en la recaptación de la dopamina en los sistemas del control de los impulsos como el núcleo accumbens (Chermack y Blow, 2002). Tal y como se ha señalado anteriormente, los déficits neuropsicológicos podrían desempeñar un papel importante en la facilitación de las conductas violentas. Sin embargo, al comparar distintos dominios cognitivos en tres grupos de exconsumidores (sólo cocaína, sólo alcohol y la combinación de ambos), únicamente aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre los exconsumidores sólo de cocaína y únicamente de alcohol. De hecho, el grupo de exconsumidores de cocaína presentó menor flexibilidad cognitiva (evaluada mediante el Bexley-Maudsley Category Sorting Test), peores memoria a corto



plazo/operativa para información visual y velocidad de procesamiento (evaluadas mediante Sternberg Task y tarea de dígitos y símbolos del WAIS-R) que los exconsumidores del alcohol y los que consumían ambas sustancias, aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas respecto al primer grupo (Lawton-Craddock y cols., 2003). Por tanto, en el caso de los consumidores de ambas sustancias, los déficits neuropsicológicos no serían tan marcados como en los consumidores de cocaína únicamente.

Además de estos dos factores, los socioeconómicos resultan factores mediadores en la relación entre el abuso de la cocaína y la violencia. En general los estratos socioeconómicos más bajos, las personas divorciadas y/o solteras y las desempleadas presentarían un mayor riesgo de que el abuso de la cocaína facilitara la expresión de la violencia (Tardiff, Marzuk, Leon, Portera y Weiner, 1997).

## **4. CORRELATOS NEURONALES**

### **4.1. Neurotransmisión**

Se ha hipotetizado que la cocaína facilitaría el comportamiento agresivo mediante el bloqueo la recaptación de monoaminas como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina o sobreestimulando los receptores postsinápticos (Cunningham y Anastasio, 2014; Grewen y cols., 2014; Moore y cols., 2008; Patkar y cols., 2003; 2006). De este modo, se incrementarían los niveles monoaminérgicos en el espacio sináptico (Cooper y cols., 1991; Matuskey y cols., 2014) en diferentes regiones del córtex prefrontal y del sistema límbico que tendrían un papel fundamental en la regulación del comportamiento y de las emociones (Davis, 1996). La serotonina podría ser un buen mediador de la expresión de la violencia en los consumidores de cocaína (Patkar y cols., 2006), puesto que los consumidores de cocaína que exhibieran mayores niveles de violencia serían los que presentarían alteraciones tanto en los transportadores de dicho neurotransmisor como en los receptores postsinápticos (Patkar y cols., 2003, 2006). Estas alteraciones del sistema monoaminérgico fueron corroboradas por estudios que analizaron los niveles monoaminérgicos o sus precursores en el líquido cefalorraquídeo de niños expuestos prenatalmente a cocaína y que concluyeron que estos niños presentaron niveles más altos de noradrenalina y sus precursores y descensos en los metabolitos de la dopamina (Mayes y cols., 1998; Needleman y cols., 1993).

### **4.2. Estructuras cerebrales**

La decodificación emocional deficitaria podría deberse a la disminución observada en el tamaño de la amígdala de los consumidores de cocaína (Makris y cols., 2004).

Además, estas personas también registrarían una menor activación fisiológica, evaluada mediante el número de respuestas pupilares, ante las interacciones sociales (Preller y cols., 2014) y presentarían como correlato neural una menor activación del córtex orbitofrontal medial en esta clase de interacciones interpersonales. La menor activación de esta región cerebral se corresponde con un menor tamaño de las redes sociales del individuo (Preller y cols., 2014).

La alta prevalencia de impulsividad y violencia, así como la mayor reactividad e incremento de la ira en respuesta al estrés, observada en los consumidores de cocaína abstinentes durante un breve período de tiempo, estarían relacionadas con un pobre control inhibitorio a nivel neurocognitivo (Bell y cols., 2014; Fox y cols., 2007; Fox y cols., 2008). Como correlato neural de este control deficitario del comportamiento hallaríamos la baja actividad de los giros frontales medial e inferior del hemisferio derecho, el lóbulo parietal inferior derecho, la ínsula bilateral, el córtex cingulado medial y la corteza motora suplementaria, cuya hipoactivación afectaría a la regulación del comportamiento a través de su interacción con las regiones límbicas (Bell y cols., 2014; Pawliczek y cols., 2013). Además, la baja activación del córtex orbitofrontal lateral y del estriado ventral en estos individuos se asoció con una mayor expresión ésta (Goldstein y cols., 2005), así como con un pobre reconocimiento emocional de ésta (Calder, Keane, Lawrence y Manes, 2004; Murphy y cols., 2003). Por otro lado, la menor flexibilidad cognitiva presentada por los consumidores crónicos de cocaína se correspondería con la mayor conectividad entre el giro frontal medial izquierdo y el núcleo accumbens en períodos de reposo (Camchong y cols., 2011).

A su vez, los adultos con dependencia de la cocaína presentarían menor materia gris y activación del córtex cingulado rostral anterior que subyacería a la baja autoconciencia y/o monitorización del comportamiento que exhiben estas personas (Moeller y cols., 2014). Todo ello, unido a los déficits en los procesos de empatía, afectaría a la toma de decisiones debido al papel que desempeñarían como marcadores somáticos del comportamiento (Verdejo-García y Bechara, 2009).

Finalmente, los niños y adolescentes (de ambos géneros) expuestos a altos niveles de cocaína presentan menor materia gris y mayor volumen de líquido cefalorraquídeo en el córtex frontal superior y prefrontal (especialmente dorsal), giro superior frontal, precúneo, parietal y estructuras límbicas y paralímbicas en comparación con los no expuestos. Dichos déficits estructurales ofrecerían una explicación del mal funcionamiento ejecutivo y de la pobre regulación del comportamiento de dichas personas (Grewen y cols., 2014; Rando y cols., 2013). Además, la menor empatía mostrada por los niños, de tres a seis años, expuestos prenatalmente a la cocaína ante el llanto de otros bebés, el malestar personal de sus propias madres y sus escasas habilidades de cooperación podrían ser explicadas por una mayor activación del hemisferio derecho frontal (Moilanen y cols., 2010). Por tanto, estos resultados serían congruentes con los déficits hallados en los adultos consumidores de cocaína con

propensión a la violencia.

## 5. CONCLUSIONES

Los déficits descritos hasta el momento permiten profundizar en la comprensión de la perpetración del acto violento por parte de los consumidores de cocaína. La mayor parte de los estudios se han focalizado en las deficiencias en la empatía y en las funciones ejecutivas por la importancia que tienen para la adecuación social. Los déficits para descodificar emociones (que podrían ser explicados por una pobre atención sostenida) subyacerían a la incapacidad o a la pobre capacidad para entender los pensamientos y los sentimientos de los demás y para tomar decisiones, puesto que no valorarían de manera adecuada las consecuencias de su comportamiento. Junto a ello, cabe señalar que el riesgo de violencia es mayor cuando las habilidades para verbalizar las emociones y las capacidades de abstracción están más alteradas. De este modo, los consumidores de cocaína presentarían dificultades para pensar de forma lógica, lo que incrementaría el riesgo de que empleasen la violencia, ya que en su registro no existen modos de canalizar o de expresar esos estados internos de manera adecuada. La mayor activación en distintas regiones corticales del hemisferio derecho ante procesos de empatía podría entenderse como un indicador de mayor lateralización derecha del procesamiento de las emociones. Sin embargo, la literatura científica hasta el momento sostiene que el procesamiento cortical de las emociones positivas estaría lateralizado en el hemisferio izquierdo, y el de las negativas, en el derecho. Por tanto, este patrón de activación anormal en los consumidores de cocaína violentos es lo que subyacería al sesgo hacia el procesamiento hostil de la información emocional. Ello, unido a la pobre regulación emocional, cuyo correlato neural sería una amígdala más pequeña que la de los no consumidores, y a un pobre control inhibitorio y de toma de decisiones, definido por una hipoactivación de diferentes regiones del córtex prefrontal, explicaría el exceso de violencia. Estos déficits parecen ser más evidentes en los hombres, y sus efectos a nivel neurobiológico presentarían peor pronóstico que en el caso de las mujeres. Sin embargo, a pesar de que la combinación de la cocaína con otros tóxicos como el alcohol incrementaría el riesgo de reaccionar de forma violenta, los déficits neuropsicológicos no parecen ser tan marcados en ese caso.

Por último, cabe destacar que una limitación importante de los estudios emprendidos hasta la fecha es la variabilidad en las poblaciones empleadas, puesto que la mayoría de ellos utiliza un tamaño muestral muy reducido, además de variaciones considerables en el tiempo de abstinencia, el nivel económico, la etnia y el historial de consumo. No obstante, este artículo, junto a otro que ha descrito el perfil neuropsicológico de los hombres penados por violencia contra la mujer en el ámbito doméstico (Romero-Martínez y Moya-Albiol, 2013), destaca la importancia de una cierta homogeneidad en los déficits que presentan las personas violentas que consumen drogas. Por tanto,

resultaría fundamental desarrollar una batería neuropsicológica única que permitiera una valoración de la propensión hacia la violencia con presencia o ausencia de consumo de drogas, ajustándola a un número de pruebas limitado por su relevancia para esta población. Esto, junto a diversas variables psicobiológicas que han demostrado ser relevantes en los sujetos violentos (Romero-Martínez y cols., 2013a, 2013b; Romero-Martínez, González-Bono, Lila y Moya-Albiol, 2013; Romero-Martínez, Lila, Conchell, González-Bono y Moya-Albiol, 2014; Romero-Martínez, Lila, Williams, González-Bono y Moya-Albiol, 2013), permitiría planificar estrategias de intervención cuyos objetivos fueran estos dominios cognitivos específicos.

---

## REFERENCIAS

- Allen, J. W., Bennett, D. S., Carmody, D. P., Wang, Y. y Lewis, M. (2014). Adolescent risk-taking as a function of prenatal cocaine exposure and biological sex. *Neurotoxicology and Teratology*, *41*, 65-70.
- Alcázar-Córcoles, M. A. y Bezos-Saldaña, L. (2011). Cocaetileno y violencia: influencia de la interacción cocaína-alcohol en la conducta antisocial. *Anuario de Psicología Jurídica*, *21*, 49-55.
- Babcock, J. C., Green, C. E. y Webb, S. A. (2008). Decoding deficits of different types of batterers during presentation of facial affect slides. *Journal of Family Violence*, *23*, 295-302.
- Bandstra, E. E., Morrow, C. E., Anthony, J. C., Accornero, V. H. y Fried, P. A. (2001). Longitudinal investigation of task persistence and sustained attention in children with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, *23*(6), 545-559.
- Bell, R. P., Foxe, J. J., Ross, L. A. y Garavan, H. (2014). Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (I): a functional neuroimaging study in former cocaine addicts. *Neuropharmacology*, *82*, 143-150.
- Bendersky, M., Bennett, D. S. y Lewis, M. (2006). Aggression at age 5 as a function of prenatal exposure to cocaine, gender, and environmental risk. *Journal of Pediatric Psychology*, *31*, 71-84. doi: 10.1093/jpepsy/jsj025.
- Bendersky, M. y Lewis, M. (1998). Prenatal cocaine exposure and impulse control at two years. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *846*, 365-367.
- Bendersky, M. y Lewis, M. (2001). *Effects of prenatal cocaine exposure on arousal recovery at 30 months*. Poster presented at the annual meeting of the Eastern. Washington, DC: Psychological Association.
- Bennett, D. S., Marini, V. A., Berzenski, S. R., Carmody, D. P. y Lewis, M. (2013). Externalizing problems in late childhood as a function of prenatal cocaine exposure and environmental risk. *Journal of Pediatric Psychology*, *38*(3), 296-308.
- Betancourt, L. M., Yang, W., Brodsky, N. L., Gallagher, P. R., Malmud, E. K., Giannetta, J. M., ... Hurt, H. (2011). Adolescents with and without gestational cocaine exposure: longitudinal analysis of inhibitory control, memory and receptive language. *Neurotoxicology and Teratology*, *33*(1), 36-46.
- Blair, R. J. (2003). Facial expressions, their communicatory functions and neurocognitive substrates. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological*, *358*, 561-572.
- Bridgett, D. J. y Mayes, L. C. (2011). Development of inhibitory control among prenatally cocaine exposed and non-cocaine exposed youths from late childhood to early adolescence: The effects of gender and risk and subsequent aggressive behavior. *Neurotoxicology and Teratology*, *33*, 47-60.
- Brody, S. L., Slovis, C. M. y Wrenn, K. D. (1990). Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients. *American Journal of Medicine*, *88*(4), 325-331.
- Calder, A. J., Keane, J., Lawrence, A. D. y Manes, F. (2004). Impaired recognition of anger following damage to the ventral striatum. *Brain*, *127*, 1958-1969.
- Calder, A. J. y Young, A. W. (2005). Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nature Review Neuroscience*, *6*(8), 641-651.
- Camchong, J., MacDonald, A. W., 3rd, Nelson, B., Bell, C., Mueller, B. A., Specker, S. y Lim, K. O. (2011). Frontal hyperconnectivity related to discounting and reversal learning in cocaine subjects. *Biological Psychiatry*, *69*(11), 1117-1123.

- Campbell, J. O., Bliven, T. D., Silveri, M. M., Snyder, K. J. y Spear, L. P. (2000). Effects of prenatal cocaine on behavioral adaptation to chronic stress in adult rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 845-850.
- Carmody, D. P., Bennett, D. S. y Lewis, M. (2011). The effects of prenatal cocaine exposure and gender on inhibitory control and attention. *Neurotoxicology and Teratology*, 33(1), 61-68.
- Chang, L., Ernst, T., Strickland, T., Mehringer, C. y Mark, M. (1999). Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users. *American Journal of Psychiatry*, 156(5), 716-722.
- Chermack, S. T. y Blow, F. C. (2002). Violence among individuals in substance abuse treatment: the role of alcohol and cocaine consumption. *Drug and Alcohol Dependence*, 66, 29-37.
- Chermack, S. T., Grogan-Kaylor, A., Perron, B. E., Murray, R. L., De Chavez, P. y Walton, M. A. (2010). Violence among men and women in substance use disorder treatment: a multi-level event-based analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 112(3), 194-200.
- Chermack, S. T., Murray, R. L., Walton, M. A., Booth, B. A., Wryobeck, J. y Blow, F. C. (2008). Partner aggression among men and women in substance use disorder treatment: correlates of psychological and physical aggression and injury. *Drug and Alcohol Dependence*, 98, 35-44.
- Chérrez-Bermejo, C. y Alás-Brun, R. (2014). A descriptive study of substance abuse and mental health disorders in intimate partner violence abusers in prison. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 16(2), 29-37.
- Collins, J. J. y Messerschmidt, M. A. (1993). Epidemiology of alcohol-related violence. *Alcohol Health & Research World*, 17, 93-100.
- Colzato, L. S., Huizinga, M. y Hommel, B. (2009). Recreational cocaine polydrug use impairs cognitive flexibility but not working memory. *Psychopharmacology*, 207, 225-234.
- Cooper, J., Bloom, F. y Roth, R. (1991). *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* (6.ª ed.). Nueva York: Oxford University Press.
- Cunningham, K. A. y Anastasio, N. C. (2014). Serotonin at the nexus of impulsivity and cue reactivity in cocaine addiction. *Neuropharmacology*, 76, 460-478.
- Davis, W. M. (1996). Psychopharmacologic violence associated with cocaine abuse: kindling of a limbic dyscontrol syndrome? *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 20, 1273-1300.
- Delaney-Black, V., Covington, C., Nordstrom, B., Ager, J., Janisse, J., Hannigan, J. H., ... Sokol, R. J. (2004). Prenatal cocaine: quantity of exposure and gender moderation. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 25(4), 254-263.
- Delaney-Black, V., Covington, C., Templin, T., Ager, J., Nordstrom-Klee, B., Martier, S., ... Sokol, R. J. (2000). Teacher assessed behavior of children prenatally exposed to cocaine. *Pediatrics*, 106, 782-791.
- Farrington, D. (1994). Early developmental prevention of juvenile delinquency. *Criminal Behavior and Mental Health*, 4, 209-227.
- Fernández-Serrano, M. J., Lozano, O., Pérez-García, M. y Verdejo-García, A. (2010). Impact of severity of drug use on discrete emotions recognition in polysubstance abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 109(1-3), 57-64.
- Foisy, M. L., Kornreich, C., Fobe, A., D'Hondt, L., Pelc, I., Hanak, C., ... Philippot, P. (2007). Impaired emotional facial expression recognition in alcohol dependence: do these deficits persist with midterm abstinence? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31, 404-410.
- Fox, H. C., Axelrod, S. R., Paliwal, P., Sleeper, J. y Sinha, R. (2007). Difficulties in emotion regulation and impulse control during cocaine abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 89(2-3), 298-301.
- Fox, N. A., Calkins, S. D., Schmidt, L., Rubin, K. H. y Coplan, R. J. (1996). The role of frontal activation in the regulation and dysregulation of social behavior during the preschool years. *Development and Psychopathology*, 8, 89-102.
- Fox, H. C., Hong, K. I., Siedlarz, K. y Sinha, R. (2008). Enhanced sensitivity to stress and drug/alcohol craving in abstinent cocaine-dependent individuals compared to social drinkers. *Neuropsychopharmacology*, 33(4), 796-805.
- Fox, H. C., Jackson, E. D. y Sinha, R. (2009). Elevated cortisol and learning and memory deficits in cocaine dependent individuals: relationship to relapse outcomes. *Psychoneuroendocrinology*, 34(8), 1198-1207.
- Goldstein, R. Z., Alia-Klein, N., Leskovjan, A. C., Fowler, J. S., Wang, G. J., Gur, R. C., ... Volkow, N. D. (2005). Anger and depression in cocaine addiction: association with the orbitofrontal cortex. *Psychiatry Research*, 138(1), 13-22.
- Gómez, J., Valderrama-Zurián, J. C., Tortajada, S., Girva, T., Clari, E. y Saiz, A. (2008). Cocaína, violencia y género desde el punto de vista de los profesionales. *Revista Española de Drogodependencias*, 33(2), 180-194.
- Grewen, K., Burchinal, M., Vachet, C., Gouttard, S., Gilmore, J. H., Lin, W., Gerig, G. y cols. (2014). Prenatal cocaine effects on brain structure in early infancy. *Neuroimage*, 101, 114-123.

- Heffelfinger, A., Craft, S. y Shyken, J. (1997). Visual attention in children prenatally exposed to cocaine. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 237-245.
- Heffelfinger, A., Craft, S., White, D. y Shyken, J. (2002). Visual attention in preschool children prenatally exposed to cocaine: Implications for behavioral regulation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 12-21.
- Heinz, A. J., Beck, A., Meyer-Lindenberg, A., Sterzer, P. y Heinz, A. (2011). Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nature Review Neuroscience*, 12, 400-413.
- Holler, K. y Kavanaugh, B. (2013). Physical aggression, diagnostic presentation, and executive functioning in inpatient adolescents diagnosed with mood disorders. *Child Psychiatry and Human Development*, 44(4), 573-581.
- Jones, N. A., Field, T., Davalos, M. y Hart, S. (2004). Greater right frontal EEG asymmetry and nonemphatic behavior are observed in children prenatally exposed to cocaine. *International Journal of Neuroscience*, 114(4), 459-480.
- Kemmis, L., Hall, J. K., Kingston, R. y Morgan, M. J. (2007). Impaired fear recognition in regular recreational cocaine users. *Psychopharmacology*, 194, 151-159.
- Keller, D. S., Carroll, K. M., Nick, C. y Rounsaville, B. J. (1995). Alexithymia in cocaine abusers. response to psychotherapy and pharmacotherapy. *American Journal of Addictions*, 4, 234-244.
- Krämer, U. M., Kopyciok, R. P., Richter, S., Rodriguez-Fornells, A. y Münte, T. F. (2011). The role of executive functions in the control of aggressive behavior. *Frontiers in Psychology*, 2, 152.
- Kraanen, F. L., Vedel, E., Scholing, A. y Emmelkamp, P. M. (2014). Prediction of intimate partner violence by type of substance use disorder. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 46(4), 532-539.
- Lawton-Craddock, A., Nixon, S. J. y Tivis, R. (2003). Cognitive efficiency in stimulant abusers with and without alcohol dependence. *Alcoholism Clinical Experimental Research*, 27(3), 457-464.
- Lewis, C. F. (2011). Substance use and violent behavior in women with antisocial personality disorder. *Behavioral Sciences & Law*, 29(5), 667-676. doi: 10.1002/bsl.1006.
- Li, C. S. y Sinha, R. (2006). Alexithymia and stress-induced brain activation in cocaine-dependent men and women. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 31(2), 115-121.
- Licata, A., Taylor, S., Berman, M. y Cranston, J. (1993). Effects of cocaine on human aggression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 45, 549-552.
- Lizasoain, I., Moro, M. A. y Lorenzo, P. (2001). Cocaína: aspectos farmacológicos. *Adicciones*, 13, 37-45.
- Madoz-Gúrpide, A., Blasco-Fontecilla, H., Baca-García, E. y Ochoa-Mangado, E. (2011). Executive dysfunction in chronic cocaine users: an exploratory study. *Drug and Alcohol Dependence*, 117(1), 55-58.
- Makris, N., Gasic, G. P., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Gastfriend, D. R., Elman, I., Breiter, H. C. y cols. (2004). Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron*, 44, 729-740.
- Mattson, R. E., O'Farrell, T. J., Lofgreen, A. M., Cunningham, K. y Murphy, C. M. (2012). The role of illicit substance use in a conceptual model of intimate partner violence in men undergoing treatment for alcoholism. *Psychology of Addictive Behaviors*, 26(2), 255-264.
- Matuskey, D., Gallezot, J. D., Pittman, B., Williams, W., Wanyiri, J., Gaiser, E., ... Ding, Y. S. (2014). Dopamine D<sub>3</sub> receptor alterations in cocaine-dependent humans imaged with [<sup>11</sup>C](+)PHNO. *Drug and Alcohol Dependence*, 139, 100-105.
- Mayes, L., Bornstein, M., Chawarska, K., Haynes, M. y Granger, R. (1996). Impaired regulation of arousal in 3 month-old infants exposed prenatally to cocaine and other drugs. *Development and Psychopathology*, 8, 29-42.
- Mayes, L. C., Grillon, C., Granger, R. y Schottenfeld, R. (1998). Regulation of arousal and attention in preschool children exposed to cocaine prenatally. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 846, 126-143.
- McCabe, D. P., Roediger, H. L., McDaniel, M. A., Balota, D. A. y Hambrick, D. Z. (2010). The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology*, 24(2), 222-243.
- McCance-Katz, E. F., Kosten, T. R. y Jatlow, P. (1998). Concurrent use of cocaine and alcohol is more potent and potentially more toxic than use of either alone – A multiple-dose study. *Biological Psychiatry*, 44, 250-259.
- Medina, K. L., Schafer, J., Shear, P. K. y Armstrong, T. G. (2004). Memory ability is associated with disagreement about the most recent conflict in polysubstance abusing couples. *Journal of Family Violence*, 19, 381-390.
- Min, M. O., Minnes, S., Lang, A., Weishampel, P., Short, E. J., Yoon, S. y Singer, L. T. (2014). Externalizing behavior and substance use related problems at 15 years in prenatally cocaine exposed adolescents. *Journal of Adolescence*, 37(3), 269-279.

- Miura, H. (2009). Differences in frontal lobe function between violent and nonviolent conduct disorder in male adolescents. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(2), 161-166.
- Moeller, S. J., Konova, A. B., Parvaz, M. A., Tomasi, D., Lane, R. D., Fort, C. y Goldstein, R. Z. (2014). Functional, structural, and emotional correlates of impaired insight in cocaine addiction. *JAMA Psychiatry*, 71(1), 61-70.
- Moilanen, K. L., Shaw, D. S. y Fitzpatrick, A. (2010). Self-regulation in early adolescence: Relations with maternal regulatory supportive parenting, antagonism, and mother-son relationship quality. *Journal of Youth and Adolescence*, 39, 1357-1367.
- Moore, T. M., Stuart, G. L., Meehan, J. C., Rhatigan, D. L., Hellmuth, J. C. y Keen, S. M. (2008). Drug abuse and aggression between intimate partners: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 28, 248-275.
- Morie, K. P., De Sanctis, P., Garavan, H. y Foxe, J. J. (2014). Executive dysfunction and reward dysregulation: a high-density electrical mapping study in cocaine abusers. *Neuropharmacology*, 85, 397-407.
- Moya-Albiol, L., Herrero, N. y Bernal, M. C. (2010). Bases neurales de la empatía. *Revista Neurología*, 50, 89-100.
- Murphy, F. C., Nimmo-Smith, I. y Lawrence, A. D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: A meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3, 207-233.
- Needleman, R., Zuckerman, B., Anderson, G. M., Mirochnick, M. y Cohen, D. J. (1993). Cerebrospinal fluid monoamine precursors and metabolites in human neonates following in utero cocaine exposure: a preliminary study. *Pediatrics*, 92(1), 55-60.
- Patkar, A. A., Gottheil, E., Berrettini, W. H., Hill, K. P., Thornton, C. C. y Weinstein, S. P. (2003) Relationship between platelet serotonin uptake sites and measures of impulsivity, aggression, and craving among African-American cocaine abusers. *American Journal on Addictions*, 12, 432-437.
- Patkar, A. A., Mannelli, P., Peindl, K., Hill, K. P., Gopalakrishnan, R. y Berrettini, W. H. (2006). Relationship of disinhibition and aggression to blunted prolactin response to meta-chlorophenylpiperazine in cocaine-dependent patients. *Psychopharmacology*, 185(1), 123-132.
- Pawliczek, C. M., Derntl, B., Kellermann, T., Kohn, N., Gur, R. C. y Habel, U. (2013). Inhibitory control and trait aggression: neural and behavioral insights using the emotional stop signal task. *Neuroimage*, 79, 264-274.
- Pennings, E. J., Leccese, A. P. y Wolff, F. A. (2002). Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. *Addiction*, 97, 773-783.
- Pike, E., Stoops, W. W., Fillmore, M. T. y Rush, C. R. (2013). Drug-related stimuli impair inhibitory control in cocaine abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 768-771.
- Preller, K. H., Hulka, L. M., Vonmoos, M., Jenni, D., Baumgartner, M. R., Seifritz, E., ... Quednow, B. B. (2014). Impaired emotional empathy and related social network deficits in cocaine users. *Addiction Biology*, 19(3), 452-466.
- Raaijmakers, M. A., Smidts, D. P., Sergeant, J. A., Maassen, G. H., Posthumus, J. A., Van Engeland, H., ... Matthys, W. (2008). Executive functions in preschool children with aggressive behavior: impairments in inhibitory control. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(7), 1097-1107.
- Rao, H., Wang, J., Giannetta, J., Korczykowski, M., Shera, D., Avants, B. B., ... Hurt, H. (2007). Altered resting cerebral blood flow in adolescents with in utero cocaine exposure revealed by perfusion functional MRI. *Pediatrics*, 120(5), e1245-1254.
- Rando, K., Chaplin, T. M., Potenza, M. N., Mayes, L. y Sinha, R. (2013). Prenatal cocaine exposure and gray matter volume in adolescent boys and girls: relationship to substance use initiation. *Biological Psychiatry*, 74(7), 482-489.
- Romero-Martínez, A., González-Bono, E., Lila, M. y Moya-Albiol, L. (2013). Testosterone/cortisol ratio in response to acute stress: a possible marker of risk for marital violence. *Social Neuroscience*, 8(3), 240-247.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Catalá-Miñana, A., Williams, R. K. y Moya-Albiol, L. (2013a). The contribution of childhood parental rejection and early androgen exposure to impairments in socio-cognitive skills in intimate partner violence perpetrators with high alcohol consumption. *International Journal of Environmental Research in Public Health*, 10(8), 3753-3770.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Conchell, R., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2014). Immunoglobulin A response to acute stress in intimate partner violence perpetrators: The role of anger expression-out and testosterone. *Biological Psychology*, 96, 66-71.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Sariñana-González, P., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2013b). High testosterone levels and sensitivity to acute stress in perpetrators of domestic violence with low cognitive flexibility and impairments in their emotional decoding process: a preliminary study. *Aggressive Behavior*, 39(5), 355-369. doi: 10.1002/ab.21490.
- Romero-Martínez, A., Lila, M., Williams, R. K., González-Bono, E. y Moya-Albiol, L. (2013). Skin conductance



- rises in preparation and recovery to psychosocial stress and its relationship with impulsivity and testosterone in intimate partner violence perpetrators. *International Journal of Psychophysiology*, 90(3), 329-333.
- Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (2013). Neuropsychology of perpetrators of domestic violence: the role of traumatic brain injury and alcohol abuse and/or dependence. *Revista Neurología*, 57(11), 515-522.
- Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (2015). Déficit neuropsicológicos asociados a la relación entre abuso de cocaína y violencia: mecanismos neuronales facilitadores. *Adicciones*, 27(1), 64-74.
- Rosse, R. B., Miller, M. W. y Deutsch, S. I. (1993). Violent antisocial behavior and Wisconsin Card Sorting Test performance in cocaine addicts. *American Journal of Psychiatry*, 150(1), 170-171.
- Roselli, M. y Ardila, A. (1996). Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 122-135.
- Schafer, J. y Fals-Stewart, W. (1997). Spousal violence and cognitive functioning among men recovering from multiple substance abuse. *Addictive Behaviors*, 22, 127-130.
- Schipper, M. y Petermann, F. (2013). Relating empathy and emotion regulation: do deficits in empathy trigger emotion dysregulation? *Social Neuroscience*, 8(1), 101-107.
- Soler-González, C., Balcells-Oliveró, M. y Gual-Solé, A. (2014). Alcohol related brain damage. State of the art and a call for action. *Adicciones*, 26(3), 199-207.
- Spronk, D. B., Van Wel, J. H., Ramaekers, J. G. y Verkes, R. J. (2013). Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1838-1859.
- Tardiff, K., Marzuk, P. M., Leon, A. C., Portera, L. y Weiner, C. (1997). Violence by patients admitted to a private psychiatric hospital. *American Journal of Psychiatry*, 154(1), 88-93.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Ríos-Lago, M. y Maestú-Unturbe, F. (2011). *Manual de neuropsicología*. Barcelona: Viguera.
- Van der Plas, E. A., Crone, E. A., Van den Wildenberg, W. P., Tranel, D. y Bechara, A. (2009). Executive control deficits in substance-dependent individuals: a comparison of alcohol, cocaine, and methamphetamine and of men and women. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 31, 706-719.
- Verdejo-García, A. y Bechara, A. (2009). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, 56(1), 48-62.
- Verdejo-García, A., Rivas-Pérez, C., Vilar-López, R. y Pérez-García, M. (2007). Strategic self-regulation, decision-making and emotion processing in poly-substance abusers in their first year of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 86, 139-146.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., Hitzemann, R., ... Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386, 830-833.
- Yechiam, E., Kanj, J., Bechara, A., Stout, J. C., Busemeyer, J. R., Altmaier, E. M. y Paulsen, J. (2008). Neurocognitive deficits related to poor decision-making in people behind bars. *Psychonomic Bulletin and Review*, 15, 44-51.
- Woicik, P. A., Moeller, S. J., Alia-Klein, N., Maloney, T., Lukasik, T. M., Yeliosof, O., ... Goldstein, R. Z. (2009). The neuropsychology of cocaine addiction: recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), 1112-1122.
- Woicik, P. A., Urban, C., Alia-Klein, N., Henry, A., Maloney, T., Telang, F., ... Goldstein, R. Z. (2011). A pattern of perseveration in cocaine addiction may reveal neurocognitive processes implicit in the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia*, 49, 1660-1669.

---

## NOTAS

\* Reproducido de Romero-Martínez, A. y Moya-Albiol, L. (2015). Déficit neuropsicológicos asociados a la relación entre abuso de cocaína y violencia. *Adicciones*, 27(1). 64-74, con el permiso de Socidrogalcohol.



Director: Francisco J. Labrador  
Catedrático de Modificación de Conducta de la Universidad Complutense de Madrid

Edición en formato digital: octubre de 2015

© Luis Moya Albiol (ed. y coord.)  
© Ediciones Pirámide (Grupo Anaya, S.A.), 2015  
Calle Juan Ignacio Luca de Tena, 15  
28027 Madrid  
[piramide@anaya.es](mailto:piramide@anaya.es)

ISBN ebook: 978-84-368-3436-9

Está prohibida la reproducción total o parcial de este libro electrónico, su transmisión, su descarga, su descompilación, su tratamiento informático, su almacenamiento o introducción en cualquier sistema de repositorio y recuperación, en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, conocido o por inventar, sin el permiso expreso escrito de los titulares del Copyright.

Conversión a formato digital: calmagráfica

Los enlaces web incluidos en esta obra se encuentran activos en el momento de su publicación.

[www.edicionespiramide.es](http://www.edicionespiramide.es)

# Índice

Prólogo I	12
Prólogo II	14
Introducción	16
1. Definición y tipología de la agresión y la violencia	20
1. Introducción	20
2. Definición de la violencia y términos relacionados	21
3. Tipos de violencia	23
4. Identificación de los diferentes tipos de violencia	26
5. Tipos de agresores	26
6. Marcadores biológicos	27
7. Modelos animales de agresión y sus limitaciones	28
Referencias	30
2. El cerebro violento	32
1. Introducción	32
1.1. Estructuras cerebrales en animales	32
2. Primeras aproximaciones al estudio de la agresión y la violencia	35
3. Neuroimagen, lateralización cerebral y agresión	37
3.1. Estudios con TAC	38
3.2. Estudios con RM	38
3.3. Investigaciones con TEP y TCEFS	43
3.4. Integración de los resultados obtenidos mediante técnicas de neuroimagen	45
3.5. Lateralización cerebral y agresión	46
4. papel del Sistema Nervioso Autónomo	48
4.1. Actividad electrodérmica	48
4.2. Frecuencia cardíaca	49
4.3. Estudios con EEG	50
4.4. Interpretación teórica de los resultados obtenidos	51
5. Modelos explicativos	52
6. Conclusiones	53
Referencias	54
3. Consecuencias neurobiológicas del maltrato infantil	61

1. Introducción: definición y tipos de maltrato	61
2. Desarrollo cerebral posnatal y maltrato	63
3. Consecuencias del maltrato infantil sobre el desarrollo del Sistema Nervioso Central	64
3.1. Hipocampo	65
3.2. Amígdala	67
3.3. Estructuras cerebelares	68
3.4. Cuerpo caloso e integración hemisférica	69
3.5. Córtex cerebral	70
4. Variables moduladoras del maltrato infantil	73
4.1. Tipología del maltrato	73
4.2. Efectos según el género	75
5. El «ciclo de la violencia»: importancia de los cambios neurobiológicos	76
6. Conclusiones y perspectivas de futuro	79
Referencias	81
4. Transmisión intergeneracional de la violencia contra la mujer en las relaciones de pareja: factores neurobiológicos	84
1. Introducción	84
2. Factores genéticos	85
3. Exposición prenatal a la testosterona y al cortisol	86
4. Déficits neuropsicológicos	88
5. Traumatismos craneoencefálicos	89
6. Correlatos neuroanatómicos	90
7. Sistema Nervioso Autónomo	91
8. Conclusiones	93
Referencias	95
5. Cerebro y empatía: ¿la otra cara de la moneda?	98
1. Introducción: orígenes de la empatía	98
2. La empatía como componente de la cognición social	99
3. Correlatos cerebrales de la empatía	101
4. Estudios sobre presentación de estímulos	103
4.1. Estímulos emocionales	103
4.2. Estímulos somatosensoriales	106
4.3. Expresión de asco	107
4.4. Estudios sobre dolor	107

5. Empatía y perdón	113
6. Conclusiones	114
Referencias	115
<b>6. Serotonina y violencia: una compleja interacción</b>	<b>119</b>
1. Introducción	119
2. Estudios de fluctuaciones en serotonina	120
2.1. Estudios correlacionales en humanos	120
2.2. Microdiálisis «in vivo» en animales de laboratorio	122
2.3. Estudios sobre síntesis serotoninérgica: dietas con o sin triptófano	122
3. Receptores serotoninérgicos	123
3.1. Estudios en animales de laboratorio	124
3.2. Investigación en humanos	126
4. Estudios de neuroimagen	128
5. Interacción de la serotonina y los esteroides sexuales	129
6. Variables moduladoras. Principales conclusiones y perspectivas futuras	130
Referencias	132
<b>7. Rol de las catecolaminas en la agresión y en la violencia</b>	<b>137</b>
1. Introducción	137
2. Noradrenalina y adrenalina: su implicación en la agresión y la violencia	137
2.1. Niveles de noradrenalina y agresión	138
2.2. Receptores implicados: alfa y beta-adrenérgicos	139
3. Dopamina y violencia	140
3.1. Estudios genéticos sobre dopamina, agresión y violencia	141
3.2. Agonistas y antagonistas dopaminérgicos: ¿qué efecto ejercen en la agresión?	142
4. Niveles de dopamina y su relación con la serotonina	144
5. Conclusiones y perspectivas de futuro	145
Referencias	147
<b>8. GABA, otras sustancias químicas y agresión</b>	<b>150</b>
1. Introducción	150
2. GABA y glutamato	150
2.1. Equilibrio entre los aminoácidos excitatorios e inhibitorios	150
2.2. Centros neurales de acción del glutamato y el GABA en las vías que regulan la agresión	152
2.3. Estudios sobre receptores específicos	153

2.4. Glutamato y GABA a nivel cortical	158
3. Otras sustancias neuromoduladoras	159
3.1. Acetilcolina	159
3.2. Óxido nítrico	159
3.3. Histamina y sustancia P	160
3.4. Otros neuropéptidos	161
4. Conclusiones	165
Referencias	167
9. Interacción testosterona y agresión: evolución y estado actual de la cuestión	171
1. Introducción: la testosterona como principal andrógeno	171
1.1. El papel de la LH y la FSH	172
2. Estudios en roedores	172
3. Estudios en primates no humanos	175
4. Investigaciones en humanos	175
4.1. Estudios en hombres	176
4.2. Estudios en mujeres	186
5. Conclusiones	187
Referencias	191
10. ¿Facilitan los esteroides anabolizantes-androgenizantes la expresión de la violencia?	196
1. Introducción	196
2. El consumo de EAA en el deporte	197
2.1. Atletismo y fútbol	197
2.2. Levantadores de peso	198
2.3. Culturistas	199
3. El abuso de EAA en hombres jóvenes	200
3.1. Sin historial previo de consumo de EAA	200
3.2. Con historial de uso de EAA	200
4. Estudios llevados a cabo en población criminal	201
5. EAA y violencia autodirigida: el suicidio tras el consumo	203
6. Conclusiones	203
Referencias	206
11. Estrógenos, progestágenos y prolactina: otras hormonas implicadas en la agresión	209

1. Introducción	209
2. Estudios en animales	210
2.1. Inversión del rol sexual	210
2.2. Estudios sobre receptores para estrógenos	210
2.3. Agresión parental	212
3. Aromatización de la testosterona	214
4. Estudios en humanos	215
4.1. Aromatización de la testosterona	216
4.2. Síndrome premenstrual	216
4.3. Prolactina y agresión	218
5. Conclusiones	219
Referencias	219
<b>12. Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y agresión</b>	<b>222</b>
1. Introducción	222
2. Estudios en animales	223
3. Estudios en primates no humanos	226
4. Estudios en humanos	227
4.1. Niveles de cortisol	228
4.2. Respuesta del cortisol a situaciones estresantes	229
5. Interacción T-C en relación con la agresión	232
6. Conclusiones	234
Referencias	236
<b>13. Competición, dominancia y marcadores biológicos</b>	<b>240</b>
1. Introducción	240
2. Modelos explicativos de la dominancia	241
3. Relación entre testosterona y dominancia	243
4. La competición como modelo de dominancia en seres humanos	246
4.1. Estudios en el contexto deportivo	247
4.2. Competición de laboratorio	252
4.3. Respuestas cardiovasculares a la competición	254
4.4. Variables moduladoras: importancia de los factores psicológicos	256
5. Modelo integrador: patrón de afrontamiento ante la situación	257
Referencias	260
<b>14. Genes, agresión y violencia</b>	<b>264</b>
1. Introducción	264

2. Estudios en animales	265
2.1. Estudios de comparación de cepas	265
2.2. Estudios de crianza selectiva	266
2.3. Correlación entre genes del cromosoma Y y agresión	268
2.4. El papel de la MAO-A	269
3. Estudios en humanos	269
3.1. La genética de la conducta: conceptos generales	270
3.2. El origen de la conducta agresiva: estudios de genética de la conducta	274
4. Conclusiones	282
Referencias	284
<b>15. La agresividad humana y el sistema inmune</b>	<b>290</b>
1. Introducción	290
2. Nociones básicas del Sistema Inmunológico	291
3. La relación bidireccional entre la agresividad y el Sistema Inmunológico: estudios clínicos	294
3.1. El Sistema Inmunológico de personas con personalidad antisocial	295
3.2. Estudios con administración de citoquinas en pacientes	296
4. La agresión y el Sistema Inmunológico en seres humanos: estado actual de la cuestión	297
5. El Sistema Inmunológico en la población general, ¿se relaciona con la hostilidad o hay algo más?	299
5.1. Las enfermedades cardiovasculares y la hostilidad	301
5.2. La relación inmunidad-hostilidad en situaciones de estrés	305
6. El Sistema Inmunológico de los hombres penados por violencia contra la mujer en las relaciones de pareja	307
7. Mecanismos explicativos propuestos	308
8. Conclusiones y cuestiones abiertas	310
Acrónimos	314
Referencias	314
<b>16. La relevancia del alcohol en la violencia</b>	<b>318</b>
1. Introducción	318
2. Influencias genéticas	319
3. Principales sistemas de neurotransmisión implicados	320
4. Estructuras cerebrales implicadas	321
5. Variables hormonales	322
6. Déficits cognitivos/neuropsicológicos	323

6.1. Funciones ejecutivas, memoria y atención	323
7. Modelos explicativos	325
8. Conclusiones	326
Referencias	326
<b>17. Déficit neuropsicológicos asociados a la relación entre abuso de cocaína y violencia: mecanismos neuronales facilitadores</b>	<b>331</b>
1. Introducción	331
2. Dominios neuropsicológicos	332
2.1. Empatía	332
2.2. Funcionamiento ejecutivo	333
2.3. Memoria	334
2.4. Atención	335
3. Género y combinación de cocaína y alcohol: factores precipitantes y facilitadores de la conducta violenta	335
4. Correlatos neuronales	337
4.1. Neurotransmisión	337
4.2. Estructuras cerebrales	337
5. Conclusiones	339
Referencias	340
<b>Créditos</b>	<b>345</b>