

El cerebro violento. Sobre la psicobiología de la violencia y los comportamientos agresivos

Trabajos originales

Autor

Federico Dajas

Médico Psiquiatra, Jefe del Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Uruguay.

Correspondencia:
fdajas@iibcee.edu.uy

Resumen

En la construcción de una vía interpretativa para la comprensión del fenómeno de la violencia a nivel individual, se revisó evidencias sobre el componente genético, el rol de los neuromoduladores cerebrales y datos clínicos de la neuroimagenología estructural y funcional, en una integración psicobiológica de los comportamientos agresivos y violentos. Se ha podido demostrar la existencia de un componente genético, el involucramiento del metabolismo de neurotransmisores, principalmente serotonina y noradrenalina y la participación de estructuras cerebrales corticales, especialmente regiones del lóbulo prefrontal (orbitofrontal y lateral ventral) y el sistema límbico (amígdala e hipocampo y corteza temporal). Se propone un modelo interpretativo del “cerebro violento” que reúne las diferentes regiones cerebrales involucradas y su interconexión.

Palabras clave

*Violencia
Neurotransmisores
Genética
Lóbulo frontal*

Introducción

La historia escrita del hombre es, mayormente, el relato de los hechos guerreros, violentos, de los pueblos que han predominado en forma sucesiva a lo largo de los siglos sobre otros pueblos. Desde los faraones egipcios a la Alemania nazi o a los EE. UU. y su “coalición” en Irak, la violencia ha servido para hacer prevalecer en cada período histórico intereses grupales y

Summary

As an attempt to understand individual violent and aggressive behaviour an assessment of present evidences on the psychobiological dimension of these conducts has been done. A review of the literature allowed confirming the existence of a genetic dimension of aggression and the involvement of central nervous system neuromodulators such as serotonina and noradrenaline. Structural and functional neuroimaging studies have provided evidence for the contribution of the cerebral cortex, particularly a thinning and functional dysfunction of the prefrontal lobe, in its orbitofrontal and lateroventral regions, as well as limbic regions such as amygdala and hippocampus. A comprehensive model to show the functioning and connectivity of these structures (the “violent brain”) is provided as a final and comprehensive integration of the concepts reviewed.

Key words

*Violence
Neurotransmitters
Genetics
Frontal lobe*

las ideologías que los sustentan, con un nivel cada vez mayor de deshumanización, masividad y desarrollo técnico de los instrumentos de destrucción. Definida como la partera de la historia, la violencia aparece también ligada a cambios positivos del desarrollo humano: finalización de la monarquía como sistema absolutista, abolición de la esclavitud, generalización del sistema democrático frente al fascismo, etcétera.

Junto a esta violencia colectiva ha existido y existe una violencia individual, impulsiva, a veces precipitada por situaciones asociadas con emociones como rabia o miedo. Es claro que hay individuos en cada sociedad que actúan violentamente, en forma agresiva, contra sus conciudadanos y expresiones de ello nos llegan todos los días desde los medios. La Organización Mundial de la Salud comunicó recientemente datos de un estudio que muestran una estimación anual mundial de un millón y medio de personas que mueren por violencia auto infligida o interpersonal, con un número no fatal mucho mayor¹.

La búsqueda de respuesta a esta presencia cotidiana de la violencia y los actos agresivos en sus formas individuales o colectivas, ha llevado a plantearse si los individuos violentos y agresivos poseen unas características psicobiológicas que los predisponen para su conducta alterada y, en una forma más genérica, si existe en la especie humana una predisposición natural a la violencia.

En un marco contextual de la violencia como un complejo acto humano multicausal, resultado de fuerzas y situaciones familiares, sociales, económicas, políticas, neurológicas y psicológicas, en este artículo encararemos un análisis de sus posibles bases psicobiológicas, es decir, el posible marco genético, molecular y/o estructural cerebral de las conductas agresivas. Como el lector puede imaginar, no aspiramos a proporcionar una respuesta final y acabada a preguntas que subtienden la evolución del hombre y solo trataremos de proporcionar elementos para la discusión, intentando avanzar en una hipótesis holística que permita ordenarla, desde este particular punto de vista*. Exploraremos los rasgos propios de la psicobiología de la agresión y la violencia, los cuales pueden ser parte o rasgo común de varios trastornos psiquiátricos (trastornos de personalidad, psicosis), sin considerar la constelación psicobiológica propia de cada uno de ellos, lo que trasciende el propósito de este trabajo. En parte de los artículos que se revisará se incluye individuos que nosográficamente sin ser psicóticos o con déficit cognitivo, podrían ser definidos como portadores de trastornos psiquiátricos, como, por ejemplo, personalidades psicopáticas, aunque estos se seleccionan entre quienes

presentan una preponderancia de lo violento-agresivo en su conducta.

La dimensión experimental, genética y neuroquímica

1. La influencia genética

Evolutivamente, han existido y existen conductas agresivas que podemos llamar adaptativas, en el sentido de que son funcionales a la sobrevivencia del individuo, la transmisión de sus genes y la sobrevivencia de la especie. Estas son conductas agresivas –implican la violencia física sobre un oponente– ligadas a la maternidad y la defensa de la cría, el dominio de las fuentes alimentarias o del territorio que las aseguran. No abarcaremos en este trabajo esta violencia y agresión ligada a conductas instintivas maternas o territoriales. Tomaremos la violencia como un comportamiento agresivo fuera de contexto y de un control inhibitorio, que ha perdido su función adaptativa en la comunicación social². En otras palabras, una forma desadaptada de conducta agresiva**.

Los muy numerosos estudios experimentales sobre los comportamientos agresivos, realizados en diversas especies, han apuntado a la elucidación de las áreas cerebrales involucradas, sus componentes moleculares y sus posibles determinantes genéticos. Para señalar la importancia del componente genético en la génesis de las conductas agresivas, N. Popova³ toma el ejemplo de la domesticación de los animales que pasaron de la vida salvaje a integrar el hogar humano y a colaborar en sus tareas. Para ello fue necesario la eliminación de conductas originariamente agresivas hacia el hombre, posiblemente mediante la selección y reproducción de los individuos más dóciles, proceso realizado por nuestros ancestros hace miles de años. Estudios contemporáneos realizados con la domesticación de lobos salvajes permitieron comprobar los procedimientos utilizados, ya que, seleccionando y reproduciendo los animales salvajes más dóciles, se logró su domesticación³.

En sentido contrario, numerosos grupos de investigación han obtenido líneas fenotípica-

* Por similares razones no se trata de una revisión del tema, un objetivo que superaría con creces los límites del presente artículo. Por ejemplo, no se incluirá una revisión de las extensas series de estudios que relacionan lesiones y/o tumores cerebrales con alteraciones violentas del comportamiento.

**Aunque el lector comprobará que, ineludiblemente, algunas veces tendremos que recurrir a ejemplos de agresividad territorial, maternal o individual.

* La necesidad de focalizar el análisis y, una vez más, los límites del artículo, nos impiden analizar los cambios producidos en genes que determinan, por ejemplo, el grosor y la estructura de la corteza cerebral y que, relacionados con el control de la apoptosis, estén posiblemente involucrados en los cambios estructurales corticales que veremos más adelante.

mente agresivas (TNS, NC900 y LAL)⁴ por el cruzamiento de ratones salvajes y domesticados, logrando tipos experimentales agresivos. Estos estudios han permitido confirmar que la tendencia hacia los comportamientos agresivos es heredada, involucrando múltiples genes, algunos de ellos en el cromosoma Y. Sin embargo, la expresión del componente genético en el comportamiento de estas líneas de roedores agresivos depende también de factores ambientales que van desde el entorno maternal al tipo de rival con el que se enfrentan⁴.

Aunque se reconoce la influencia genética en el comportamiento agresivo, las mutaciones inducidas no han logrado generar un patrón genético específico vinculado directamente a las conductas agresivas, sino que los genes se expresan, entre otras formas, a través de una u otra proteína (receptores, recaptadores) en la cadena metabólica de los neurotransmisores, moduladores últimos del comportamiento agresivo*.

Por otra parte, es importante destacar que los estudios genéticos y neurobiológicos en animales de experimentación, como la rata, tienen su valor desde que el genoma humano y el de la rata muestran un 85 a 90% de homología⁵. La mayor parte de los mamíferos tiene aproximadamente el mismo número de nucleótidos en sus genomas –unos 3 millones de pares de bases– y, aproximadamente, el mismo número de genes. Por supuesto que no sabemos aún cómo esas similitudes genómicas cuantitativas se reflejan en el muy diferente tamaño cerebral, por ejemplo. Ello se vincula a un fenómeno único de la violencia y agresividad humana, que es la posibilidad de la conciencia del acto agresivo. A pesar del enorme valor de los resultados experimentales en animales, este es un límite que debemos considerar en cuanto a su valor explicativo de la experiencia humana. Es muy importante destacar a este nivel de nuestro análisis, que la construcción psicobiológica que presentaremos y la integración de las diferentes dimensiones, moleculares y estructurales, no suponen ni un determinismo biológico ni la pérdida o debilitamiento de la conciencia, o sea, en último término, de la libertad para elegir nuestra conducta, lo que nos caracteriza como humanos.

Se ha logrado a nivel experimental inducir comportamientos agresivos provocando estrés, aislamiento social, enfrentamientos intra e inter específicos, estímulos farmacológicos, lesiones cerebrales, tratamientos hormonales, etc. Sin embargo, una crítica general reciente de toda esta perspectiva de trabajo apunta a que los comportamientos agresivos así obtenidos representan un aumento cuantitativo de la agresión normalmente adaptada de las especies estudiadas, en condiciones extremas, no representando un cambio cualitativo en cuanto a la generación de conductas agresivas espontáneas, fuera de contexto y contenido, no adaptadas como respuestas específicas a estímulos nocivos o desconocidos. Estas críticas mantienen que al estudiar especies domesticadas (rata, ratón, etc.), estas, tal cual fue ejemplificado previamente, han modificado genéticamente su potencialidad de generar conductas agresivas desadaptadas. De Boer et al.² han planteado un modelo alternativo que en los últimos años está revolucionando el campo de los modelos experimentales. De Boer recorre el camino inverso a la domesticación: toma ratas salvajes y selecciona de entre ellas las espontáneamente agresivas (un 12%) y las reproduce, obteniendo conductas agresivas espontáneas, desadaptadas, en aparente correspondencia con los comportamientos humanos violentos. Entre otras cosas, comprueba el reforzamiento positivo de las conductas (el modelo “ganador”). Sumándose a otras evidencias experimentales, De Boer demuestra así que al componente genético se agrega el aprendizaje –por refuerzo positivo– en la determinación de las conductas agresivas. Contribuyendo a la concepción multifactorial del fenómeno de la violencia demuestra que a la carga genética se suman los agentes epigenéticos.

Como dijimos previamente, la información genética determina la expresión de proteínas de neurotransmisores que son los que finalmente modulan las respuestas agresivas y pueden ser a su vez modulados por circunstancias ambientales. Tratando de ejemplificar esto desde el punto de vista experimental, es interesante citar los estudios realizados en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) que, más allá de la aparente distancia evolutiva, constituye un modelo biológico simple

para analizar estas múltiples variables*. La mosca de la fruta muestra conductas agresivas relacionadas a instancias territoriales, alimentarias y sexuales asumidas en general por machos dominantes. La manipulación del genoma de la mosca ha permitido cambiar comportamientos masculinos dominantes, con gran expresión de agresividad, en comportamientos pasivos sometidos en efectos mediados por neurotransmisores. Estos resultados se obtuvieron por delección del gen *fruitless* (Fru^M), el que se relaciona con la expresión de la octopamina**. La supresión de Fru^M por interferencia de RNA en solo tres neuronas que expresan octopamina logra que machos usualmente dominantes pierdan su rol*** 6, 7. La expresión de los cambios que provoca la delección de *fruitless* depende de la interacción de las neuronas donde se expresa este gen con el resto de las neuronas cerebrales.

Como un ejemplo de lo complejo del análisis de las influencias genéticas en los comportamientos agresivos, Moffitt, en una revisión de 2005⁸, describe cómo la violencia parece ocurrir en familias. Algunos estudios han mostrado que el 10% de las familias está involucrado en el 50% de los actos de violencia en una misma comunidad. Sin embargo, aunque ello se podría interpretar como debido a un gran peso de lo genético, también se puede decir que es debido a la transmisión de conductas antisociales en grupos familiares. Moffitt realiza un meta-análisis de más de 100 estudios de mellizos homo y heterocigotos, que crecieron en ambientes adoptivos o biológicos diferentes, una excelente base en la que compara el peso de las variables genéticas y ambientales en la generación de la conducta violenta. Describe cómo la causalidad genética da cuenta del 50% de la variabilidad poblacional para conducta antisocial y la violencia asociada a ella, mientras que los factores ambientales parecen responder por prácticamente el resto (un 30%), lo que le proporciona una base para asumir que existe una propensión hereditaria a la violencia.

2. Los neurotransmisores

2. a. La noradrenalina

Se acepta en general que la dotación genética

en relación con las conductas agresivas se expresa a través de los neurotransmisores. Todos los neurotransmisores sufren cambios durante la expresión del comportamiento agresivo⁹ como expresión, en la mayoría de los casos, de su participación funcional, indirecta****. También se expresan durante comportamientos particulares en localizaciones específicas, como el rol del GABA, en el área septal en la agresión materna de defensa de la cría¹⁰.

Las dificultades para describir los efectos de neurotransmisores como directos o indirectos, quedan ejemplificadas por la noradrenalina. Aparte de un neurotransmisor cerebral, la noradrenalina es una hormona y el neurotransmisor del sistema simpático^{11, 12}. Su rol periférico es clave para la expresión del comportamiento agresivo, desde la movilización de glucosa a la vasoconstricción y la respuesta cardíaca. Centralmente, la noradrenalina focaliza la atención, disminuye el nivel de dolor, aumenta la memoria y por las vías noradrenérgicas que terminan en la amígdala-corteza prefrontal, constituye el primer sistema de alarma que activa la respuesta agresiva. Aunque un aumento de noradrenalina facilita el comportamiento agresivo, los experimentos farmacológicos y los resultados en diferentes especies no son homogéneos, habiéndose comprobado que no está elevada en el sistema nervioso central durante el acto agresivo mismo¹³. Esto lo hemos podido comprobar midiendo los niveles de noradrenalina en líquido cefalorraquídeo en casos de autoagresión suicida¹⁴. En suma, aunque la noradrenalina es imprescindible para la expresión del comportamiento agresivo, disparándolo y preparando al organismo para la tensión del enfrentamiento, las evidencias de su involucramiento directo no son homogéneas, incluso en relación con el rol de sus receptores α y β .

2. b. La serotonina

–Vías, metabolismo, sinapsis y receptores

La serotonina es un neurotransmisor evolutivamente mantenido desde los peces al hombre, donde se la encuentra en varias partes del organismo como la sangre o el sistema digestivo. En el cerebro, la serotonina forma un sistema muy distribuido con neuronas cuyos axones se originan en el rafe y se distribuyen

* Para quienes, como el autor, en primera instancia duden de la validez de estas aproximaciones, recomendamos un material que muestra lo ingenioso y la solidez de los experimentos realizados: www.jove.com, JoVe: studying aggression in *Drosophila* (fruit files). Por otra parte, existe más de un 50% de homología entre el genoma humano y el de la mosca y el 61% de 289 genes mutados en enfermedades humanas tiene su correlato en genes de la mosca.

** Equivalente a la noradrenalina, en la mosca.

*** La mosca tiene "solo" 80 neuronas octopaminérgicas.

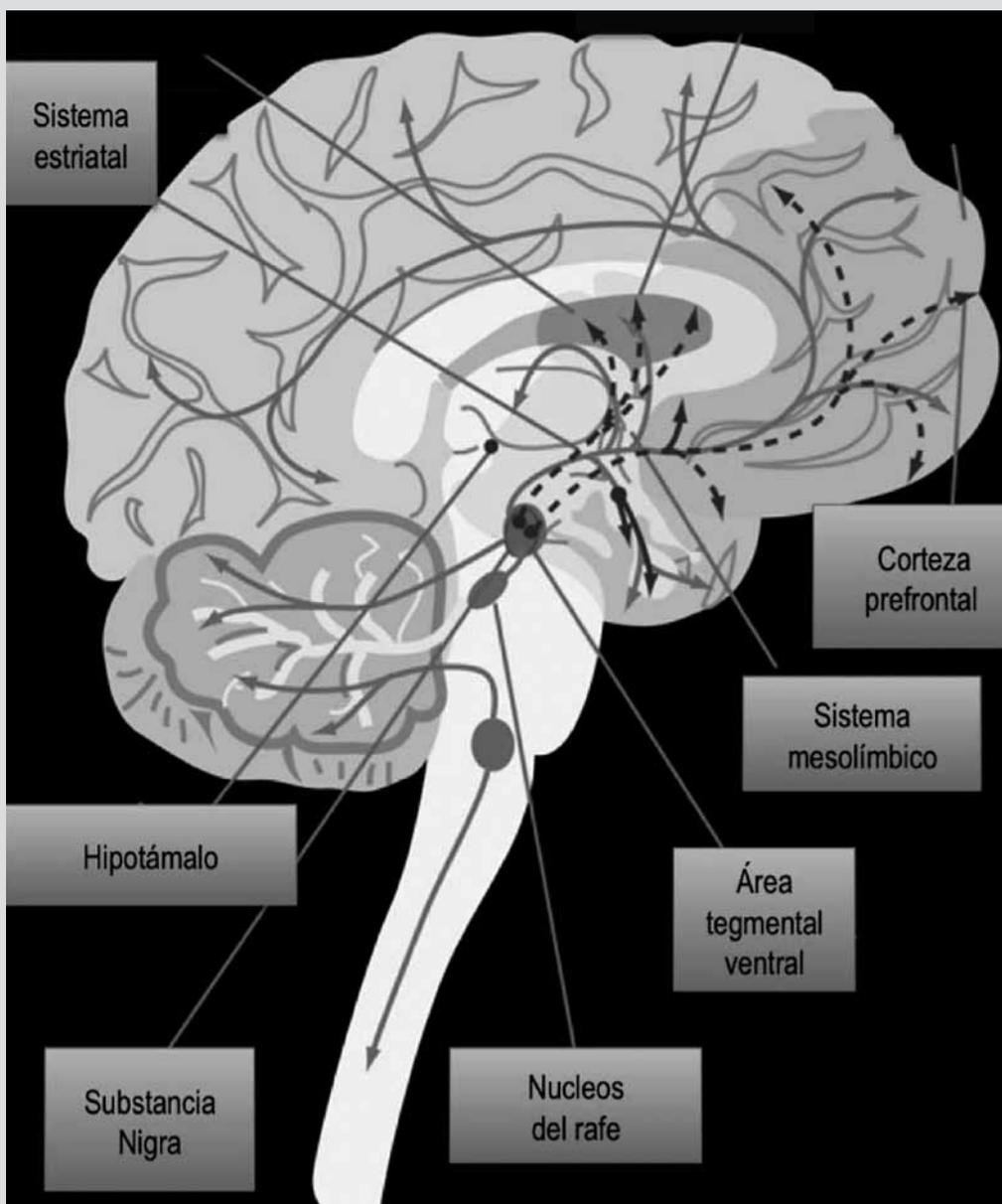
**** No se analiza los cambios de todos los neurotransmisores durante las conductas agresivas, lo que sería propio de una revisión. Nos hemos limitado a aquellos sobre los cuales disponemos de mayor información y que las evidencias científicas identifican como los principales actores en la modulación de los comportamientos violentos. Por ello tampoco se analiza los cambios hormonales.

luego en áreas claves de la corteza límbica (hipocampo, amígdala, hipotálamo) o sensorial-cognitiva (frontal, prefrontal, temporal, parietal) (Figura 1). Dada esta distribución, no es de extrañar que a la serotonina se la relacione con estados clínicos que implican la pérdida de un tono modulador central como la depresión, la ansiedad o la psicosis.

Las terminales de la serotonina en sus áreas blanco son los clásicos botones sinápticos con vesículas, mitocondrias y especializaciones postsinápticas (Figura 2 a).

La enzima que comienza la síntesis de serotonina es la triptofano hidroxilasa (TPH) que representa el paso limitante. La serotonina liberada de las vesículas en la sinapsis

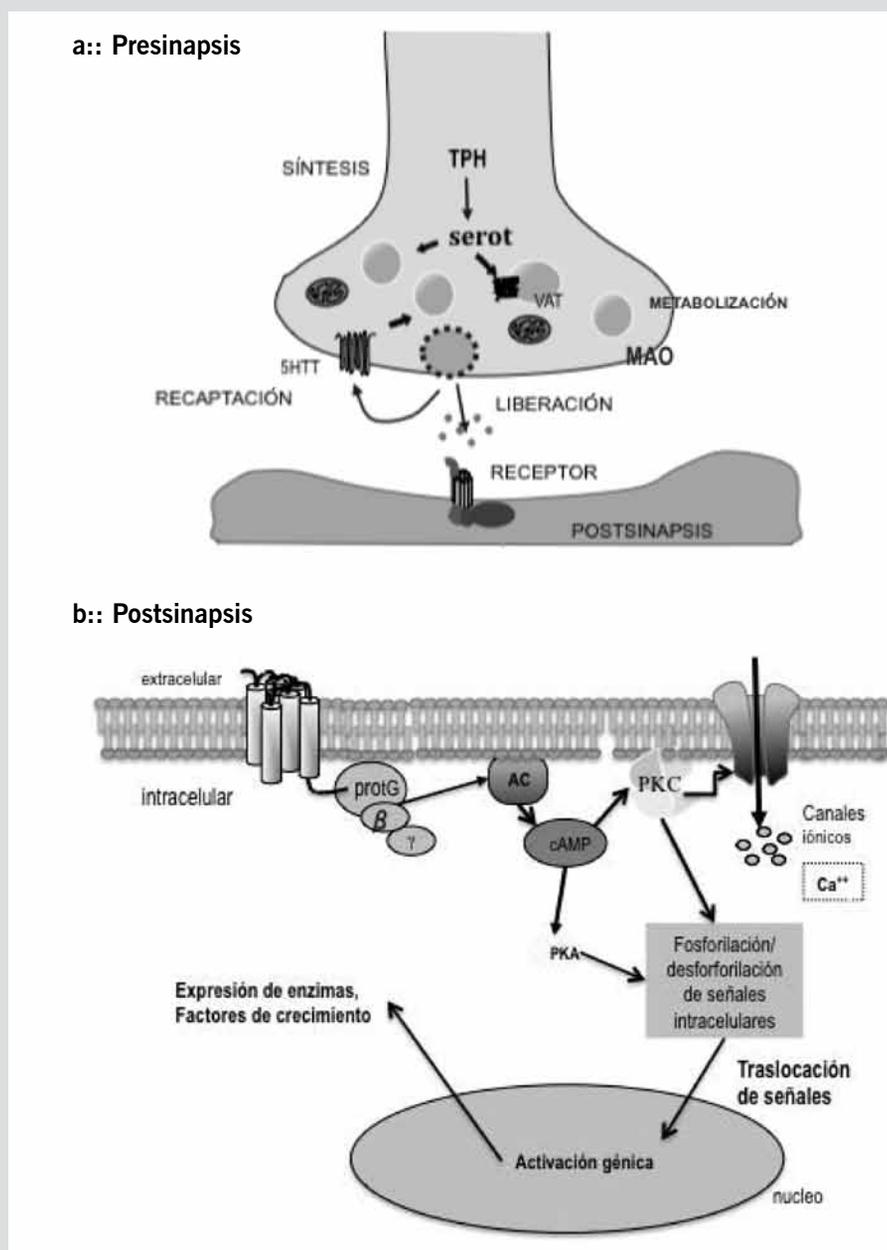
Figura 1 | Vías serotoninérgicas cerebrales



es recaptada por el recaptador de serotonina (5HTT) y en parte metabolizada por la monoaminooxidasa, sobre todo la forma A (MAO A), que da como resultado el metabolito 5 hidroxil indol acético (5 HIAA). A su vez, en el espacio postsináptico la serotonina actúa sobre receptores de los cuales se ha identificado ya 14 tipos diferentes (5HT 1 a 7, con subtipos

A, B, C, o 1, 2, etc., en algunos casos)¹⁵. Estos receptores, excepto el 5HT₅, activan segundos mensajeros como la adenil ciclasa, que a través de otras quinasas fosforilan señales intracelulares que finalmente se traslocan al núcleo y activan genes que aumentan la expresión de enzimas o factores de crecimiento, generando cambios plásticos cerebrales (Figura 2 b).

Figura 2 | Esquema de una sinapsis serotoninérgica



De esta rápida síntesis queda clara la dificultad de comprender las funciones de la serotonina de una forma única y global. Los múltiples receptores permiten una regulación muy variada y a su vez localizada y específica de diferentes regiones cerebrales, lo que se complementa con la activación de señales intracelulares particulares para cada receptor. El metabolismo y la distribución de la serotonina permiten una regulación múltiple y simultánea de variadas funciones cerebrales.

–Las proteínas intermediarias del metabolismo de la serotonina y las conductas agresivas

Sobre principios de la década de los ochenta, el grupo de investigación de M. Asberg en el Instituto Karolinska, en Estocolmo, estudiando la psicobiología del suicidio, separó un grupo de pacientes con intento violento de autoeliminación (IAE), observando que estos tenían menores concentraciones de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo, proporcionando una fuerte evidencia para la hipótesis de que las conductas violentas cursan con un metabolismo reducido de serotonina¹⁶. Se demostró luego que individuos encarcelados por agresiones violentas, por ejemplo, mostraban el mismo cambio metabólico. El uso de modelos animales en monos macacos o rhesus apoya esta asociación entre actividad serotoninérgica disminuida y agresión en animales estudiados en campo abierto⁹.

Inversamente, estrategias farmacológicas experimentales que aumentan los niveles de serotonina con el uso de precursores, la inhibición del recaptador o el uso de agonistas de receptores 5HT_{1A} y 5HT_{1B}, han logrado reducir la agresividad en roedores¹⁷.

Una vez que se comenzó con el uso de las técnicas biotecnológicas utilizando la supresión de genes (knock out), se ha podido demostrar que la serotonina es el mediador privilegiado de las conductas agresivas en áreas cerebrales donde los cambios genéticos inducidos se expresan en las proteínas ligadas a su metabolismo. Se ha demostrado experimentalmente que la genética de los fenotipos agresivos puede ser mediada por alteraciones de los genes que codifican para la enzima de

la síntesis de serotonina, la 5HTP, la enzima de degradación, la MAO A o por el agonismo de un tipo de receptores, los 5HT_{1A}¹⁸.

El cambio de un solo aminoácido en el gen de la 5HTP modifica las tendencias agresivas en animales de experimentación¹⁸ y ratones a los que se ha modificado la expresión del receptor 5HT_{1B} son más agresivos¹⁷. En particular, el receptor 5HT_{1A} parece estar particularmente involucrado en la modulación de las conductas agresivas¹⁷. Estos estudios no son más que una pequeña parte de los numerosos trabajos que confirman la influencia decisiva de la modulación de proteínas del metabolismo intermediario de serotonina en la regulación de las conductas agresivas, como resultado de cambios del genoma.

2. c. El caso de la MAO A

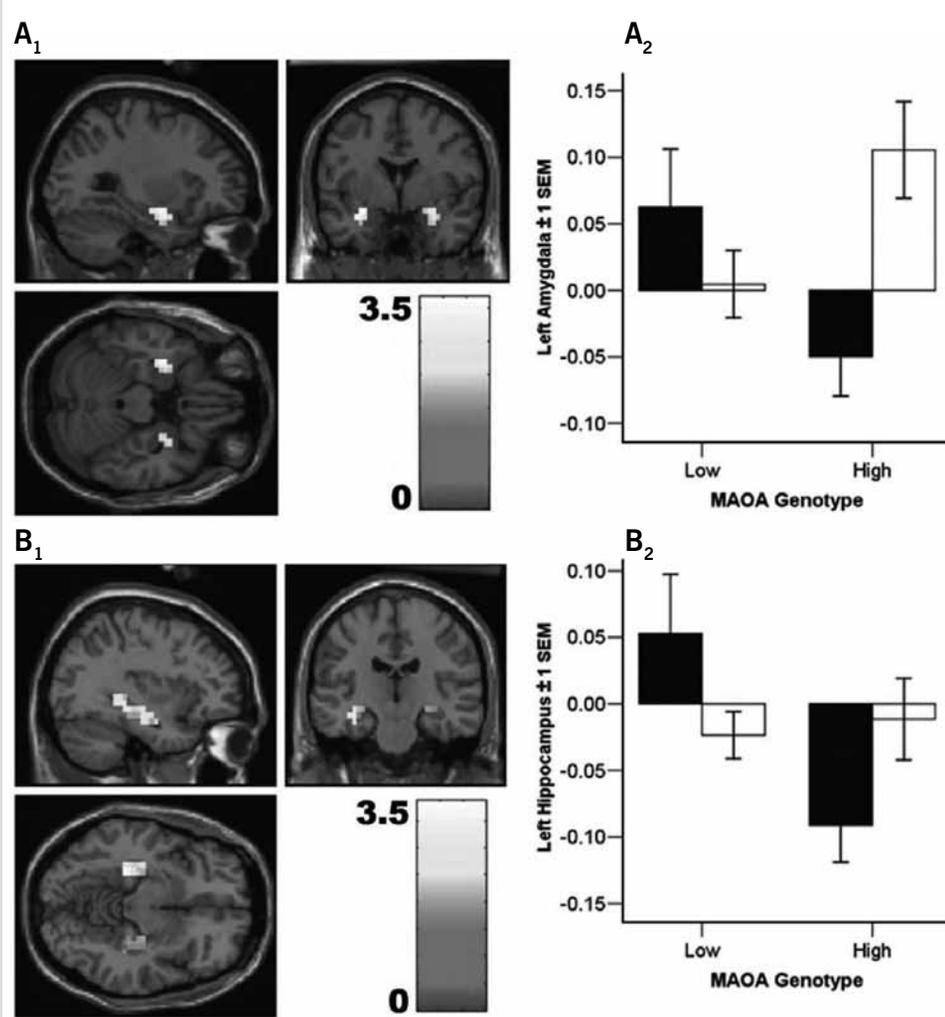
A comienzos de la década de los noventa se describió una familia holandesa con una mutación en el gen para MAO A cuyos miembros masculinos mostraban un patrón de comportamiento criminal, violento e impulsivo, por generaciones¹⁹. Más recientemente, Caspi et al. demostraron que niños maltratados con un genotipo que resultaba en una mayor expresión de MAO A, desarrollaban menos problemas de violencia antisocial en la adolescencia que un grupo control¹⁹.

Meyer Lindenberg et al.²⁰ analizaron las diferencias fenotípicas que ocurren como consecuencia de las variaciones del gen de la enzima. El gen de MAO A tiene un alto polimorfismo que influye marcadamente sobre la eficiencia transcripcional: la enzima tiene una alta expresión en el caso de 3,5 ó 4 alelos (MAO A-H), siendo su expresión baja en el caso de 2 ó 3 alelos (MAO A-L). Estudiando una muestra de voluntarios sanos que solo se diferenciaban por la presencia de la forma H o L de la MAO A, se encontró que aquellos que poseían la variante de baja expresión –previamente asociada con riesgo aumentado de comportamiento violento– mostraban reducciones de volumen en el sistema límbico y la región amigdalina, con un aumento de la respuesta durante estímulos emocionales (hiper-reactividad de amígdala e hipocampo). Esto se acompañaba de una reactividad disminuida de las regiones prefrontales regula-

torias (Figura 3). El valor de este trabajo es que muestra claramente la influencia genética en el tamaño y la fisiología de regiones cerebrales involucradas en el control de las emociones, proporcionando una base para la comprensión de diferentes reacciones frente a situaciones estresantes o agresivas del entorno. Justamente, en otro trabajo de imagenología funcional, Alia Klein et al. pudieron demos-

trar la correlación inversa entre la actividad de la enzima y rasgos agresivos²¹. Dado que la MAO A es la enzima de degradación de la serotonina, un aumento de su actividad (genotipo MAO A-H) se traduce en menores niveles de serotonina, por lo que estos datos sobre el genotipo de MAO A coinciden con los estudios que miden directamente los metabolitos del neurotransmisor (5-HIAA).

Figura 3 | Imágenes funcionales del cerebro



Diferencias de actividad en el sistema límbico al memorizar recuerdos penosos para individuos con alta y baja expresión genética de MAO A.

A: Activación de la amígdala (A1) en un grado de intensidad dado por la escala y representado en A2 en toda la población estudiada, mostrando la diferente activación entre los individuos con baja y alta expresión de MAO A (LOW y HIGH).

B: Similar que en A, pero en hipocampo. Tomado de Meyer-Lindenberg et al.²⁰.

3. Las áreas cerebrales involucradas en los comportamientos agresivos. Evidencias de la imagenología y los estudios funcionales cerebrales

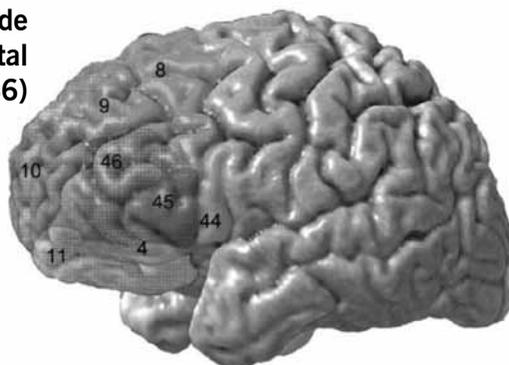
Visto el peso del componente genético en las conductas agresivas y el rol que juegan los principales neurotransmisores, cabe preguntarse si en los individuos con comportamientos violentos y agresivos es posible identificar áreas cerebrales con estructura y funcionamiento diferentes a la media poblacional. Ello hoy es posible dado que la resonancia magnética nuclear (NMR) y los estudios funcionales con emisión de positrones (PET) han demostrado que es posible identificar –con una razonable base de seguridad– áreas cerebrales determinadas para funciones psicológicas o cognitivas. Antes del advenimiento de la moderna imagenología, solo los estudios neuropsicológicos

proveían evidencias del involucramiento de los lóbulos frontales en los comportamientos agresivos y ni siquiera el advenimiento de la tomografía computada había permitido mostrar cambios estructurales.

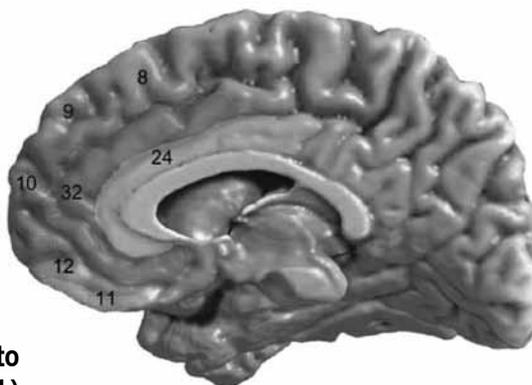
La imagenología estructural y funcional modificó esta situación identificando áreas cerebrales prefrontales involucradas en el comportamiento violento. En una reciente revisión se realizó un meta-análisis de 43 trabajos de imagenología que incluían 789 individuos considerados antisociales o psicopáticos con un claro componente agresivo²². El estudio aporta evidencias firmes de la disminución estructural y funcional cortical, específicamente prefrontal, en los individuos estudiados. Los cambios se observan en la región orbitofrontal (OFC), dorsolateral prefrontal (DLPFC) y cingular anterior (ACC) del lóbulo prefrontal (Figura 4).

Figura 4 | Áreas afectadas en individuos con comportamiento antisocial violento

Área dorsolateral de corteza prefrontal (10,9,46)



Área cingular anterior (24,32)



Área orbito frontal (12,11)

Tomado de Yang y Raine²²

Otros estudios confirman estos resultados, agregando que la región prefrontal dorsal parece estar involucrada en la expresión de la agresión física y las regiones orbitales en la desinhibición motora que la acompaña²³. Estudios con PET han revelado, asimismo, el déficit del control inhibitorio del impulso agresivo^{24, 25} o la violencia antisocial²⁶.

Por lo tanto, numerosos estudios confirman la importancia de una disminución de la estructura y función de las regiones prefrontales anterolaterales y orbitofrontales del cerebro humano en los comportamientos agresivos o en individuos considerados como antisociales y psicopáticos con un marcado componente agresivo.

3.1. El lóbulo prefrontal

Al lóbulo prefrontal se atribuyen funciones que nos caracterizan como humanos, como son el pensamiento creativo, la planificación de acciones, la toma de decisiones, la expresión artística y aspectos claves del procesamiento emocional, la memoria, el lenguaje y el comportamiento motor²⁶. Los antropólogos no dudan en identificar al lóbulo frontal como un área clave en el proceso de aumento del tamaño cerebral que multiplica por más de tres el cerebro de los primitivos primates, pareciendo el lóbulo prefrontal desarrollarse desproporcionadamente en relación con el resto de las zonas corticales^{27, 28}. Existe amplio consenso en que no es solo un cambio volumétrico lo que separa a las líneas evolutivas que terminan en el *Homo sapiens*, sino un complejo proceso poligénico que dio como resultado un enorme crecimiento de los procesos asociativos posibilitados por el extraordinario desarrollo del conexionado y las particularidades neuronales prefrontales^{29, 30}. Es el resultado de este proceso el que nos hace humanos. Nos parece pertinente en este análisis tomar un concepto formulado por Halstead –y citado por Ackerly en 1950³¹.

“Se postula que particularmente en el cerebro anterior residen las posibilidades de desarrollo y elaboración de conceptos sociales y antisociales, actitudes e impulsos y, sin el cerebro anterior, el hombre es, predominantemente, un individuo asocial.”

Esto quedó demostrado por los tests realizados a JP, un individuo que nació con agnesia prefrontal y que fue exhaustivamente estudiado.

“Carece de los mecanismos esenciales para el desarrollo normal y la diferenciación de las funciones del ego. Este déficit se manifiesta en sus ajustes sociales por el fracaso en aprender, tanto positiva como negativamente, de sus experiencias sociales.”

No aparece como peligroso o antisocial, es, más probablemente, asocial. Es la caparazón de un ser humano capaz de manifestaciones superficiales de desenvoltura, simples modales sociales de alerta y de fluidez verbal.”

Estos conceptos han sido confirmados en grandes series de individuos leucotomizados o lesionados prefrontales y aportan a nuestra aproximación al tema dos conceptos importantes: por un lado, el rol esencial de la corteza prefrontal en el comportamiento social y por otro, la demostración de que aunque la violencia y la agresión se correlacionan con la disminución de la función prefrontal, la pérdida de esta, por sí misma, no la genera*, sino que para ello es necesaria la alteración de circuitos que tienen en el lóbulo prefrontal un núcleo de relevo importante, pero incluyen otras áreas cerebrales. Otros componentes fundamentales de la regulación de las conductas agresivas en el cerebro son las áreas límbicas y subcorticales basales (ganglios basales, núcleo accumbens, sustancia nigra, etc.).

Cambios en áreas del sistema límbico como la amígdala y el hipocampo (junto a áreas temporales) han sido detectados frecuentemente en las conductas agresivas^{32, 33}. Amígdala e hipocampo son cruciales en la reactividad frente a contextos nuevos en función de la biografía del individuo. Por ejemplo, la reactividad amigdalina es mucho mayor frente a rostros agresivos en individuos con conducta antisocial violenta. Se puede entender que una reactividad anormal frente a claves del entorno es un antecedente natural de un comportamiento desadaptado.

La amígdala es, además, el gran integrador de las señales de estrés y se ha demostrado que cuando este último es prolongado o par-

* Diferente situación serían, por ejemplo, las lesiones tumorales frontales.

particularmente intenso, interfiere con el funcionamiento normal prefrontal, alterando, por ejemplo, los procesos cognitivos³⁴. El estrés originado en situaciones que son percibidas como no controlables es particularmente importante en la alteración de la función prefrontal³⁴. Las catecolaminas juegan un rol primordial en este proceso y se activan señales intracelulares (diferentes kinasas) que producen cambios plásticos prefrontales, como crecimiento dendrítico, que llegan a alterar la función moduladora prefrontal en forma permanente. Este proceso iniciado y mantenido por el estrés puede acelerarse o incrementarse a partir de alteraciones en la expresión de proteínas de receptores noradrenérgicos en la amígdala, de origen genético. Por otro lado, los niveles elevados de noradrenalina en amígdala provocados por el estrés son claves en los procesos de consolidación de memoria y en alteraciones plásticas permanentes de la reactividad propia amigdalina³⁵. Este contexto permite explicar cómo un estrés psicosocial crónico infantil y/o adolescente, por ejemplo, puede generar cambios plásticos receptoriales permanentes del mismo sentido y en las mismas estructuras que generan la predisposición genética a la violencia y que ambas circunstancias se pueden potenciar recíprocamente.

4. Un modelo de la participación cerebral en los comportamientos agresivos y la violencia

Finalizaremos esta visión sobre la psicobiología de las conductas agresivas tratando de agrupar las evidencias reseñadas en un modelo de las conexiones y actividades corticales cerebrales en el comportamiento agresivo que incluya las deficiencias observadas. Las estructuras proporcionan un campo de acción para los factores epigenéticos. Es una propuesta tentativa, para ordenar y fomentar la discusión del tema y esperamos sea sujeto rápidamente a cambios y sugerencias*.

Es un modelo multicéntrico, con algunas estructuras jerárquicas o de funcionamiento “descendente”, otras de activación “ascendente” y un espacio asociativo basal y de conexión, que dan al conjunto una naturaleza distribui-

da e integradora de múltiples núcleos en la función. Esto significa que la función no se encuentra en uno u otro núcleo de las áreas del cerebro involucradas, sino que viene dada por la circulación de la activación simultánea en el conjunto.

En este modelo, las áreas corticales, particularmente las zonas prefrontales, tendrían un rol regulatorio “descendente” modulando la expresión de las conductas motoras a través de conexiones recíprocas con los ganglios basales –n. accumbens o sustancia nigra, por ejemplo– o el sistema límbico. A su vez, el “complejo límbico-amigdalino” (amígdala, accumbens, hipocampo) procesaría la integración de la información sensorial del ambiente y su tono afectivo, generando la reactividad ascendente y activadora prefrontal. La reactividad amigdalina es a su vez modulada por la información y las aferencias del hipocampo que aportan la memoria del individuo y por las aferencias de los ganglios basales (Accumbens, S. Nigra) que proporcionan el contexto motor y la expectativa de recompensa o beneficios de las respuestas motoras (A, Figura 5)**.

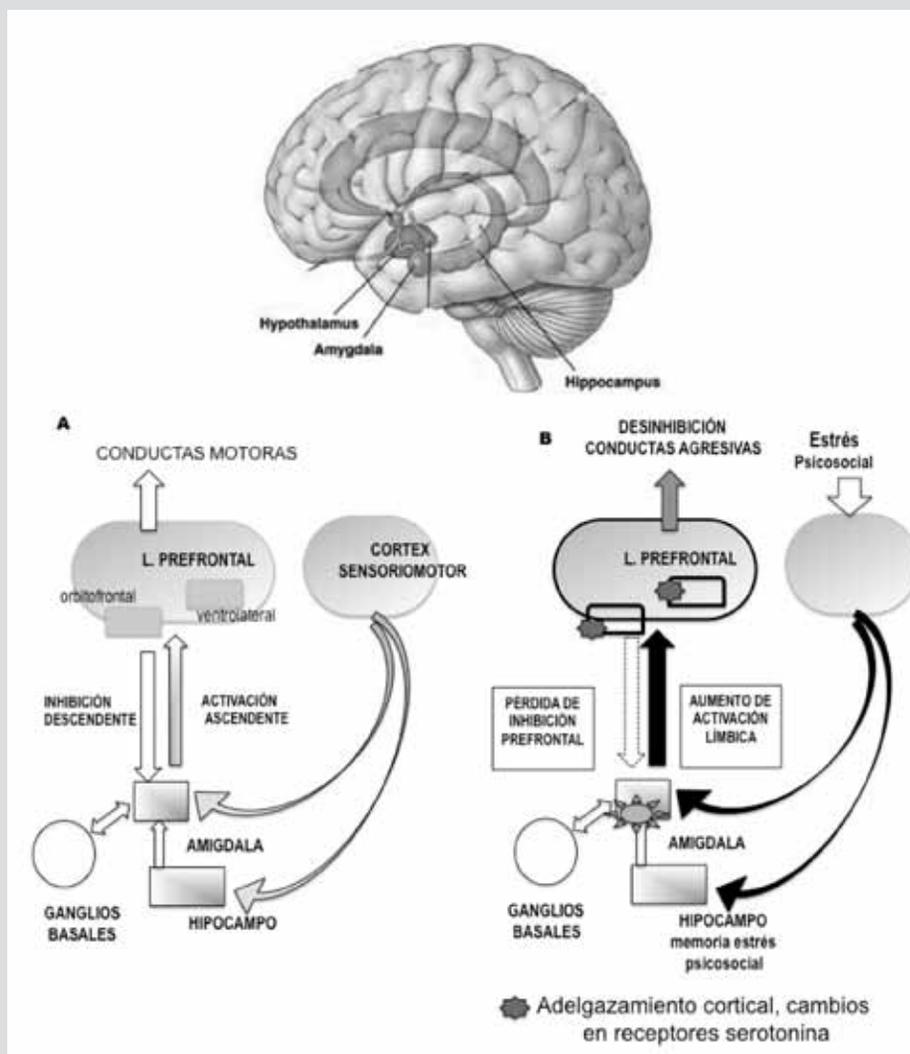
La disfunción prefrontal de los individuos con conducta antisocial o psicopática y tendencias agresivas resultaría en una falla de la inhibición regulatoria de la activación límbico-amigdalina y abriría la posibilidad de respuestas motoras desinhibidas e impulsivas, sin adecuación al contexto. Las alteraciones en el metabolismo intermediario de la serotonina serían la expresión de esta falla moduladora. Circunstancias sociales prolongadas de gran estrés psicofísico, en etapas críticas del desarrollo del sistema nervioso como la infancia o la adolescencia, al sobrecargar las aferencias límbico-amigdalinas al sistema prefrontal-cortical, favorecerían la formación de los cambios plásticos adaptativos que dejarían al sistema con más labilidad para respuestas motoras desadaptadas. Genética y/o epigenéticamente se generaría un contexto cortical prefrontal “violento”, tal como lo hemos descrito previamente, que daría una mayor labilidad y un menor “nivel de disparo” de las conductas violentas (B, Figura 5).

* Aspectos del funcionamiento global del modelo están tomados de Siever⁹.

** Así como la integración de las respuestas hormonales a través del hipotálamo, que, como dijimos antes, no se integran al modelo en el momento actual.

Figura 5. Estructuras límbicas implicadas y modelo del conexionado de las estructuras

Estructuras límbicas implicadas en el comportamiento agresivo (fig. superior) y modelo del conexionado de las estructuras prefrontales y límbicas en las conductas agresivas. A, normal; B, cerebro violento.



Presentado el modelo, cabrían algunas precisiones:

1. La disfunción prefrontal no sería específica o propia de los comportamientos violentos, ya que alteraciones prefrontales se han encontrado en esquizofrenia, depresión o trastornos obsesivo-compulsivos, solo para mencionar los más importantes.

Como se explicitó precedentemente, el lóbulo prefrontal posee numerosas sub-regiones que se vinculan prioritariamente a otras áreas

corticales y subcorticales. Es la función distribuida simultáneamente entre esas zonas lo que define una función cerebral o su patología. Así, en la esquizofrenia los trastornos prefrontales se relacionan con áreas temporales, en los trastornos obsesivo-compulsivos con los ganglios basales, etc. Los del cerebro violento se relacionan preferentemente con el sistema límbico amígdalo-hipocámpico. Puede existir solapamiento de funciones en una misma estructura, en la medida que el circuito de la función en su conjunto abarque áreas de procesamientos diferentes.

En este sentido, un aspecto clave de la psicobiología de las conductas agresivas es la similitud de las áreas cerebrales involucradas con aquellas relacionadas con la construcción de los juicios morales. Ello no sería de extrañar, ya que es de conocimiento cotidiano la relación de las fallas morales con las conductas desadaptadas, agresivas, en los trastornos de la personalidad. Así:

a. Aunque la zona orbitofrontal prefrontal en su conjunto está relacionada con los comportamientos agresivos, es la parte media de ella la vinculada a la comparación de los contextos actuales con la experiencia pasada en la generación de respuestas *moralmente* adaptadas³⁴.

b. La zona polar ventromedial prefrontal, también ligada a lo agresivo, se ha vinculado a la pérdida de la adherencia a normas sociales establecidas en la construcción de las conductas morales.

c. Las zonas temporales anteriores (surco temporal superior) proporcionan las claves para la percepción social del contexto en el juicio moral.

En suma, próximo a nuestro modelo del cerebro violento se inscribe el cerebro moral, con un aparente solapamiento de áreas cerebrales. Una adecuada construcción de sus relaciones es un déficit actual del modelo, sobre todo en el contexto de la violencia en su conjunto, incluyendo los aspectos predatorios que se mencionarán más adelante.

2. El modelo da una importancia fundamental al conexionado descendente inhibitorio, modulado por serotonina. Esto daría como resultado que los inhibidores de la recaptación de serotonina, al elevar el tono serotoninérgico, tendrían un gran efecto antiagresivo y podrían ser usados con éxito en individuos violentos, lo cual no es totalmente así.

En la introducción sobre el rol de la serotonina, se describió cómo no es imposible interpretar cambios en el metabolismo intermediario de esta en forma lineal o única. El modelo plantea un tono inhibitorio originado en las áreas orbitofrontal y prefrontal late-

ral ventral, que no son las únicas áreas que reciben innervación serotoninérgica. Existe una importante innervación por serotonina del hipocampo, la amígdala o el hipotálamo, por ejemplo, que tendría efectos propios en caso de un aumento del tono serotoninérgico, con lo que el resultado es una suma global de inhibiciones y excitaciones de diferentes áreas y circuitos, que no permite predecir el resultado de un aumento general de los niveles de serotonina.

3. El modelo proporciona una base para la generación de modificaciones cerebro-corticales en tres dimensiones fundamentales de intervención: evolutiva (sobre la base genética), histórica (el desarrollo del individuo de la infancia a la edad adulta) y coyuntural (el estrés psicosocial crónico). Cualquiera de ellas puede culminar en similares cambios estructurales y funcionales y cada una interactúa en forma independiente con las otras. Por ello, el modelo aporta una visión realísticamente optimista: intervenciones tempranas y globales sobre la reactividad receptorial cerebral con medicación, sobre las valoraciones de sí mismo y del contexto con psicoterapia y sobre el entorno social-familiar propiciando un cambio, pueden producir modificaciones de las poblaciones de receptores, la reactividad amigdalina o las vivencias sensoriales y las activaciones corticales al (y del) sistema límbico que, en conjunto y aplicadas durante un tiempo adecuado, pueden cambiar un contexto de labilidad por otro de estabilidad, desarrollo y maduración. Para ello deben ser intervenciones tempranas y globales (es decir, incluir todas las dimensiones de las conductas desadaptadas), ya que hay un punto de no retorno en que los fenotipos o los cambios epigenéticos se consolidan y ya no será posible lograr modificaciones, sino solo atenuar la expresión de las disfunciones establecidas. En este contexto debemos admitir que los resultados y el modelo presentados en este trabajo son estadísticos y expresan el comportamiento de poblaciones. Puede ocurrir que el fenotipo de un individuo con una fuerte expresión génica, por ejemplo, sea imposible de modificar por más intensas que sean las terapias que se intente.

Debemos concluir reiterando que nuestro modelo del funcionamiento del cerebro violento se refiere a *individuos* con conductas desadaptadas, con expresiones de violencia fuera del contexto de la convivencia social normal. Porque así como Leakey postula que la humanización se afirma por lo social, esta no descarta las conductas agresivas, adaptadas al entorno en cuanto a que se desarrollan, evolutivamente, en un contexto de rivalidad territorial y/o sexual por el dominio de poblaciones de hembras o el alimento. O sea que, como resultado evolutivo, el cerebro lleva en sí las estructuras y las conexiones cerebrales que posibilitan la violencia, moduladas por la socialización y su producto principal, la cultura humana. Situaciones extraordinarias, económicas, sociales o políticas, al flexibilizar la modulación cultural, facilitarían –y/o promoverían– la expresión de comportamientos agresivos. Esto llevaría a otra forma de violencia, que definimos al principio, la violencia social, predatoria y guerrera. En estos contextos, individuos con mayor susceptibilidad para las conductas violentas pueden aparecer incluso como líderes y prototipos, pero las poblaciones que participan son grupos de individuos normales. Junto a las formas más antihumanas* del fenómeno agresivo, en que la acción predatoria se escala hasta la violencia genocida que propicia la destrucción total, masiva y sádica del otro y su descendencia, esta violencia requiere de otro marco de análisis. Mucho se ha analizado este tema por la brutalidad de fenómenos que van desde el holocausto a los genocidios serbios o de Rwanda. Las similitudes de los cambios psicobiológicos detectados en individuos psicopáticos que incluyen y amplían el modelo acá descrito³⁵, así como en otros trastornos de personalidad³⁶, muestran la cercanía de los cambios que ocurren en estas patologías con aquellas áreas involucradas en la generación de la conciencia moral, como mencionamos previamente. Ello ha llevado a postular tipos participantes en las acciones genocidas como de maldad banal, en la cual el bloqueo de las relaciones córtico-estriatales con el sistema límbico permitiría llegar a comportamientos como de “razón sin emoción” o de maldad sádica en casos de disociación límbico-frontal (pasión sin razón)³⁷⁻³⁹.

Estos conceptos todavía tienen un componente especulativo en una discusión que sin duda involucra a la psicología social y la sociología. Por esta misma complejidad debemos reconocer que el análisis de esta forma de violencia trasciende los límites del presente trabajo y será motivo para otra instancia de análisis, con un mayor encare social. Deberíamos abordar en ese momento la explicación del rol de individuos “normales” en la violencia predatoria. Parte de ese debate sería el análisis de los procesos por los cuales las construcciones sociales de la cultura que han permitido, evolutivamente, modular las conductas agresivas desadaptadas, pueden perderse para generar una nueva construcción cultural que las posibilita y potencia.

A modo de conclusión

Evidencias genéticas, experimentales y clínicas permiten presumir, con un alto grado de certeza, que existen áreas corticales (predominantemente prefrontales) y alteraciones en el metabolismo intermediario de algunos neurotransmisores (predominantemente serotonina), que constituirían vías privilegiadas para la expresión de conductas desadaptadas, con una especial labilidad para los comportamientos agresivos y violentos. Estos circuitos formarían parte de alteraciones más complejas en los casos de los trastornos de personalidad o la esquizofrenia. La complejidad del conexionado prefrontal y de los receptores de neurotransmisores que estarían en la base de estos trastornos, daría, a su vez, un gran potencial para inducir cambios plásticos por intervenciones terapéuticas tempranas y globales. Nos afirmamos como humanos por las construcciones psicológicas y sociales de nuestro cerebro que desarrolla, evolutivamente, la extraordinaria y única capacidad de pensarse a sí mismo y, por lo tanto, capaz de regular y modular su propia estructura, su entorno y las conductas que lo modifican.

* En el concepto de evolución y desarrollo social tomado como base de este artículo.

Agradecimientos

Se agradece la lectura crítica del manuscrito por las doctoras Pilar Bailador, Felicia Rivera-Megret y Ana Inés Ruiz.

Referencias bibliográficas

- World Health Organization: Third milestone of a global campaign for violence prevention. Report 2007: Scaling up. Geneva, Switzerland, WHO; 2007.
- De Boer SF, Caramaschi D, Nataraajan D, Koolhaas JM.** The vicious cycle towards violence: focus on the negative feedback mechanisms of brain serotonin neurotransmission. *Front Behav Neurosci* 2009; 3: Epub Nov 20 2009.
- Popova NK.** From genes to aggressive behaviour: the role of serotonergic system. *BioEssays* 2006; 28:495-503.
- Miczek KA, Maxson SC, Fish EW, Faccidomo S.** Aggressive behavioral phenotypes in mice. *Behav Brain Res* 2001; 125:167-181.
- Species: Comparing Their Genome. *Howard Hughes Medical Institute (HHMI)*, <http://www.actionbioscience.org/genomic/hhmi.html>. Fecha de consulta: abril 2010.
- Yurkovic A, Wang O, Basu AC, Kravitz EA.** Learning and memory associated with aggression in *Drosophila melanogaster*. *PNAS* 2006; 103:17519-17524.
- Miczek KA, de Almeida RMM, Kravitz EA, Rissman EF, de Boer SF, Raine A.** Neurobiology of escalated aggression and violence. *J Neurosci* 2007; 27:11803-11806.
- Moffitt TE.** Genetic and environmental influences on antisocial behaviors: evidence from behavioral-genetic research. *Adv Gen* 2005; 55:42-104.
- Nelson RJ, Chiavegatto S.** Molecular basis of aggression. *Trends in Neurosci* 2001; 24:713-719.
- Lee G, Gammie SC.** GABA_A receptor signaling in the lateral septum regulates maternal aggression in mice. *Behav Neurosci* 2009; 123:1169-77.
- Haller J, Makara GB, Kruk MR.** Catecholaminergic involvement in the control of aggression: hormones, the peripheral sympathetic and central noradrenergic systems. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22:85-97.
- Bell R, Hepper PG.** Catecholamines and aggression in animals. *Behav Brain Res* 1987; 23:1-21.
- Tsuda A, Tanaka M, Ida Y, Shirao I, Gondoh Y.** Expression of aggression attenuates stress-induced increases in rat brain noradrenaline turnover. *Brain Research* 1988; 474:174-180.
- Dajas F, Costa G, Rivero G, Dajas M.** Estudio transcultural de la psicología del suicidio y la depresión. *Rev Psiquiatr Urug* 1998; 62:23-30.
- Ruda MA, Gobe S.** Ultrastructural characterization of axonal endings in the substantia gelatinosa which take up [³H] serotonin. *Brain Res* 1980; 184:57-8.
- Träskman L, Asberg M, Bertilsson L, Sjöstrand L.** Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:631-636.
- Siever LJ.** Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008; 165:429-442.
- Popova NK.** From gene to aggressive behavior, the role of brain serotonin. *Neurosci Behav Physiol* 2008; 38:471-475.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al.** Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297:851-854.
- Meyer Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri AR, Pezawas L, Blasi G, et al.** Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103:6269-6274.
- Alia Klein N, Goldstein RZ, Kriplani A, Logan J Tomasi D, Williams B, et al.** Brain Monoamine Oxidase A activity predicts trait aggression. *J Neurosci* 2008; 28:5099-5104.

22. **Yang Y, Raine A.** Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2009; 174:81-88.
23. **Giancola PR.** Evidence for dorsolateral and orbital prefrontal cortical involvement in the expression of aggressive behavior. *Aggress Behav* 1995; 21:431-450.
24. **New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Reynolds D, Mitropoulou V, et al.** Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:621-629.
25. **Brower MC, Price BH.** Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Neuropsychiatry* 2001; 71:720-726.
26. **Bassarath L.** Neuroimaging studies of antisocial behaviour. *Can J Psychiatry* 2001; 46:728-732.
27. **Semendeferi K, Damasio A, Frank R, Van Hoensen G.** The evolution of the frontal lobes: a volumetric analysis based on three-dimensional reconstructions of magnetic resonance scans of human and ape brains. *J Human Evolution* 1997; 32:375-388.
28. **Tobías P.** The brain of *Homo habilis*: a new level of organization in cerebral evolution. *J Human Evolution* 1987; 16:741-761.
29. **Carroll SB.** Genetics and the making of *Homo sapiens*. *Nature* 2003; 422:849-857.
30. **Leakey R.** Origins reconsidered. In search of what makes us human. New York: Anchor Books; 1993.
31. **Ackerly S.** Prefrontal lobes and social development. *Yale J Biol Med* 1950; 22:471-482.
32. **Raine A, Meloy JR, Bihrlle S, Stoddard J, LaCasse L, Buchsbaum MS.** Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behav Sci and Law* 1998; 16:319-332.
33. **Amen DG, Stubblefield M, Carmichael B, Thisted R.** Brain SPECT findings and aggressiveness. *Ann Clin Psychiatry* 1996; 8:129-137.
34. **Arnsten AF.** Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:410-422.
35. **Roosendaal B, McEwen BS, Chattarji S.** Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:423-433.
36. **Moll J, Zahn R, de Oliveira-Souza R, Krueger F, Grafman J.** The neural basis of human moral cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009; 6:799-809.
37. **Weber S, Habel U, Amunts K, Schneider F.** Structural brain abnormalities in psychopaths-a review. *Behav Sci Law* 2008; 26:7-28.
38. **McCloskey MS, Phan KL, Coccaro EF.** Neuroimaging and personality disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7:65-72.
39. **Hinterhuber H.** Psychiatry and the assessment of human destructiveness: on the question of drawing the line between the "normal" concept of evil and psychiatric illnesses. *Neuropsychiatry* 2008; 22:198-213.