



**GRADO EN PSICOLOGIA**  
**TRABAJO DE FIN DE GRADO**  
**CURSO 2014/2015**  
**CONVOCATORIA JUNIO**

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Título:** Relación entre los niveles de serotonina con la agresión y la violencia

**Autora:** Paloma López Moreno

**Tutora:** Raquel Costa Ferrer

**Elche a 5 de Junio de 2015**

## INDICE

1. RESUMEN.....	pág. 3
2. INTRODUCCIÓN.....	pág. 4
3. PROCEDIMIENTO.....	pág. 8
4. RESULTADOS.....	pág. 8
5. CONCLUSIONES.....	pág. 17
6. BIBLIOGRAFÍA.....	pág. 18

TABLA 1.....pág. 6

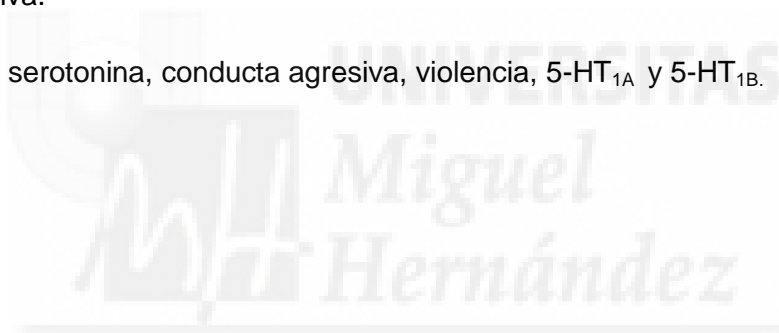
TABLA 2.....pág. 10



## 1. RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es realizar un estudio bibliométrico sobre la participación del sistema serotoninérgico en la conducta agresiva, las estructuras cerebrales y sus receptores, tanto en animales como en humanos, integrando la información obtenida mediante las investigaciones existentes en las base de datos de Science Direct. En la revisión se han delimitado los conceptos de agresión y violencia, así como una introducción a la serotonina, sus áreas de actuación, receptores y subtipos. Los resultados indican que serían los bajos niveles de 5-HT los responsables de la conducta agresiva. La 5-HT ha sido estudiada en diferentes tipos de animales, centrándonos en los ratones y monos, así como incluyendo en el estudio a los seres humanos. Se aborda la relación e influencia entre 5-HT y fármacos agonistas y antagonistas, receptores serotoninérgicos, influencia del ambiente en la conducta agresiva, trastornos mentales como la depresión, los suicidas e intentos de suicidio. En conclusión, los resultados obtenidos reafirman que la serotonina y los receptores serotoninérgicos tienen un papel fundamental en el control y modulación de la conducta agresiva.

Palabras clave: serotonina, conducta agresiva, violencia, 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>.



## 1. INTRODUCCION

En la actualidad, la agresión y la violencia se imponen como un importante problema mundial de salud pública y, a pesar de que han existido siempre, cada año más de 1.6 millones de personas sufren lesiones o pierden la vida como resultado de éstas. La violencia se encuentra entre una de las principales causas de muerte en personas de entre 15 a 44 años en todo el mundo.

Así mismo, también suponen un problema a nivel económico, ya que se emplean millones de euros anuales en asistencia sanitaria, influye en la pérdida de productividad debido a bajas laborales y las medidas para hacer cumplir las leyes. Además se debe destacar el impacto que ocasionan en las víctimas, las enormes repercusiones a nivel mental, físico y social que sufren.

Resulta complicado establecer una definición precisa para la violencia, una propuesta sería las conductas que se llevan a cabo con la finalidad de causar daño a otro. Esta definición resulta escasa, por lo que la Organización Mundial de la Salud (Krug y cols., 2002) aportaron una más amplia 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” (p.5). La OMS cubre así una extensa gama de consecuencias como las deficiencias del desarrollo, las privaciones y los daños psíquicos, así como amplía la naturaleza de un acto violento y añade los actos que son resultado de una relación de poder, incluidas las amenazas y la intimidación.

Cabe destacar la distinción que realizan algunos investigadores sobre la violencia en cuanto a la agresividad entre seres humanos; no se utiliza para describir la conducta animal. La diferencia entre violencia y agresión radica en que la conducta de la violencia tiene como objetivo el daño extremo a la víctima, y en la agresión pueden existir otros objetivos distintos. El término agresión se utiliza exclusivamente en la investigación biomédica o psicológica, mientras que violencia es más usada en criminología, sociología, leyes y política.

Es preciso establecer los diferentes tipos de violencia que existen, así como las relaciones que se establecen entre ellas. Una clasificación sería: según las características del individuo que comete el acto, encontramos la violencia autoinflingida, la interpersonal (incluye la violencia familiar y la comunitaria), la violencia colectiva (llevada a cabo por grupos

grandes). Según la naturaleza de los actos violentos se diferencia entre violencia sexual, física, psíquica y la que incluye privaciones o descuido.

- a) En función de la motivación del agresor encontramos una clasificación realizada por Barrat (1991) que discriminaba entre: 1) violencia impulsiva, caracterizada por niveles elevados de excitación neurovegetativa y es desencadenado por una provocación asociada a emociones negativas; 2) violencia premeditada o instrumental, y 3) violencia relacionada con alteraciones médicas, implicando patología.
- b) Para finalizar, centrándose en las características de la víctima: 1) cuando la persona tiene algún tipo de relación con el agresor, y 2) cuando la víctima se clasifica dentro de unas características propias como la edad o el género.

En complemento a la conducta violenta, la agresión ha sido definida como el comportamiento manifiesto e intencionado con la finalidad de causar daño o destruir otro organismo, incluyendo tanto a seres humanos como a otros animales, una explicación más actual del término es llevar a cabo de cualquier tipo de conducta dirigida, con la intención de causar daño inmediato, a otro individuo (Carlson, 2002).

La clasificación de la agresividad puede realizarse de varias maneras, un modo es: a) según el objetivo de la agresión (hacia quien va dirigida); b) según el modo de agresión (física o verbal, directa o indirecta); y c) según la causa de la agresión (médica, social, cultural, etc.). Sin embargo, la clasificación más utilizada es la que establece una distinción entre la agresión predeterminada y la agresión impulsiva. Ésta última está considerada como la forma de agresión patológica. En los modelos de animales también existen varias clasificaciones de la agresión, la primera fue propuesta en 1968 por Moyer basándose en los estímulos que provocaban la agresión, los patrones de respuesta y la finalidad de la misma, diferenciando la agresión depredadora, entre machos, irritable, inducida por miedo, territorial, instrumental, maternal y relacionada con el sexo. Brain (Brain y Benton, 1981) amplió la clasificación con la incorporación del infanticidio, paternal y social femenina y agrupó los tipos de agresión en: depredadora, conflicto social, parental, autodefensiva e infanticidio. Años más tarde Archer (1988) apuntó diferencias entre la competición por los recursos y la defensa ante el peligro.

En la actualidad, las conceptualizaciones sobre la violencia se basan en la teoría de la neurotransmisión múltiple, en la que un complejo sistema neural y diversas sustancias químicas están implicados en la regulación de las conductas violentas. Algunas de estas sustancias neuroquímicas que realizan tan importante papel en la modulación de la violencia son: las catecolaminas, la serotonina (5-HT), el glutamato y los GABA, entre otros. Pero sin duda la 5-HT es el principal neurotransmisor relacionado con la agresión y la violencia, por lo que nos centraremos en ésta en el presente trabajo.

La 5-HT es producida en los núcleos del Rafe y desde ahí es enviada a través de las vías serotoninérgicas a numerosas regiones del encéfalo. Esta sustancia forma parte de la regulación de emociones y conductas como el estado de ánimo, el ciclo de sueño-vigilia y la conducta agresiva. Se relacionan unos altos niveles de serotonina con una baja violencia e impulsividad y al contrario, mientras que una disminución de los niveles de ésta aumenta la frecuencia e intensidad de reacciones agresivas, antisociales y sobre todo las de tipo impulsivo.

Durante más de 40 años se ha postulado como imprescindible la necesidad de controlar la agresividad y los rasgos impulsivos en muchas especies animales y en los humanos (Kravitz y Huber, 2003). Para ello es necesario conocer los receptores serotoninérgicos, los cuales se han expresado en zonas específicas del SNC (en la tabla 1 encontramos una clasificación de las áreas cerebrales y el papel de la serotonina en ellos). La 5-HT actúa como agonista en la supresión de conductas agresivas en los receptores 5-HT<sub>2</sub>, por lo tanto un déficit de ésta provocaría o favorecería una desinhibición o incremento de la conducta agresiva frente a la provocación.

Tabla 1

*Papel de la serotonina en el cerebro.*

Área	Sub áreas	Efectos
Mesencéfalo	Área tegmental ventral	Regulación de la conducta ofensiva
	Neuronas dorsales de la sustancia gris	Control de la conducta defensiva
	Neuronas ventrales de sustancia gris	Control de la conducta predatoria

<b>Hipotálamo</b>		<b>Control de la conducta agresiva. Posee sistemas facilitadores e inhibidores.</b>
<b>Tálamo</b>		<b>Ejerce efectos facilitadores e inhibitorios</b>
<b>Amígdala</b>	<b>Basolateral</b>	<b>Estimulación del ataque defensivo. No afecta a la predación</b>
	<b>Corticomedial</b>	<b>Facilitadores de ataques defensivos e inhibidor de la predación</b>
<b>Bulbo olfatorio</b>		<b>Extirpación en machos elimina la agresión. Hembras importancia del desarrollo de conducta agresiva durante la lactancia</b>
<b>Corteza central</b>		<b>Control de la expresión de la conducta agresiva a través de sistema sensoriomotores para su expresión mediante su función inhibitoria.</b>

Como se ha visto, la violencia representa un importante problema en nuestra sociedad por lo cual el objetivo del presente trabajo es realizar un estudio bibliométrico sobre la participación del sistema serotoninérgico en la conducta agresiva, las estructuras cerebrales y sus receptores tanto en animales como en humanos.

## **2. PROCEDIMIENTO**

Para el desarrollo del tema se realizaron búsquedas de artículos científicos en las bases de datos Scindirect y Google Académico.

Las palabras clave utilizadas en la primera búsqueda fueron “Serotonina” y “Violencia” (serotonin and violence) con las cuales se obtuvieron un total de 4.997 resultados para Scindirect y 2630 publicaciones en Google Académico, para hallar los artículos más centrados en el tema fueron aplicados los siguientes filtros: “últimos diez años (2005-2015)” y “Journals” reduciéndose así los resultados a 2.545 para Scindirect y 1.720 en Google Académico. Con la finalidad de concretar más la búsqueda se añadieron los tópicos de “mental health”, “aggressivebehavior” y “aggression”. Los criterios de inclusión para la selección de artículos para concretar tema de estudio fueron recoger los artículos escritos tanto en lengua castellana como inglesa; las publicaciones con muestras de ratas, monos y seres humanos; las enfermedades psicológicas incluidas fueron algunos trastornos mentales como la depresión, los suicidas e intentos de suicidio; se seleccionaron aquellos artículos a los que tenía un acceso completo; era imprescindible para la inclusión que el tema fuese un objetivo principal del artículo y no un tema tratado de forma tangencial. En cambio, los criterios de exclusión utilizados fueron aquellas publicaciones que no cumplían los criterios de artículos científicos, tales como libros o resúmenes de congresos; los artículos escritos en otros idiomas diferentes al inglés y al castellano; otros animales; se excluyeron también los artículos centrados en la violencia de género; y aquellos artículos que no incluían variables psicobiológicas. Posteriormente, también se excluyeron aquellas publicaciones que trataban trastornos psicológicos como Hiperactividad (ADHD), estrés postraumático, trastornos del sueño, trastorno afectivo mayor, trastorno alcohólico, trastorno explosivo intermitente, agresividad por anabolizantes. Finalmente se obtuvieron 131 resultados, de los cuales 28 formaron parte de la presente revisión, tras la aplicación de los criterios detallados anteriormente.

## **3. RESULTADOS**

A lo largo de los estudios que han sido realizados sobre la participación de la serotonina en la agresividad se observó, tanto en animales como en humanos, que los niveles de 5-HT tienen una influencia directa sobre los estados de ánimo y las conductas violentas se relacionan con bajos niveles de ésta amina, ya que, el restablecimiento de los niveles disminuye la agresión (Larry y Siever, 2008). El sistema serotoninérgico en el cerebro se sirve directa o indirectamente de la relación de moléculas como: neurotransmisores,



hormonas, citoquinas y sus respectivas enzimas, receptores y moléculas de señalización intraneuronal. Obviamente clasificando como factor determinante en la agresión al sistema serotoninérgico. Por lo cual, no nos sorprende que la mayoría de los estudios farmacoterapéuticos realizados se basen en la relación de mecanismos de señalización de la 5-HT. Para lograr una mejor explicación del papel de la serotonina en la violencia han empleado agonistas y/o antagonistas selectivos para ciertos subtipos de la 5-HT, de los 14 tipos de receptores existentes el 5-HT<sub>1B</sub> (postsináptico) y el receptor 5-HT<sub>1A</sub> (pre y post sináptico) han sido los más estudiados, ya que, destacan importantemente en el papel de la modulación de la agresión (Soria, Vega, Flores y Feria, 2008).

Según Knyshevski et al., (2005) los estudios realizados en los últimos veinte años demostraron que los compuestos farmacológicos que activaban o antagonizaban 5-HT<sub>1A</sub> / subtipos de receptores IB o 5-HT<sub>2A / C</sub>, respectivamente, suprimían potentemente el comportamiento agresivo en diversas especies de animales que van desde los invertebrados, peces, roedores, cerdos de guinea a primates, incluyendo el hombre. Sin embargo, estos efectos anti agresivos no son específicos, ya que, la dosis utilizada puede afectar a otro tipo de conductas no relacionadas con la agresión como por ejemplo, las conductas motoras, el sueño, el apetito, entre otras. El modo de descubrir que efectos producen los agonistas sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (pre y post sinápticos) es lesionando el núcleo del rafe con el fin de eliminar los autorreceptores y con ello demostraron que agonistas como eltoprazina no prevenían los efectos anti agresivos. Sin embargo, Nikulina y Miczeck, (1999), en un estudio referenciado por Soria Fregozo, Pérez Vega, Flores Soto y Feria Velasco, (2008) sugirieron que los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> de las neuronas que no resultaron dañadas por la lesión podrían ser las responsables de la conducta agresiva. Por otro lado, de Boer y Koolhaas (2005) demostraron que los efectos agonistas de CP-94,253 y CP-93,129 en 5-HT<sub>1B</sub> producían una disminución en la conducta agresiva. Concretamente, estos autores hallaron que, se podía reducir de manera efectiva la conducta agresiva mediante la activación de los agonistas de los receptores de 5-HT<sub>1A</sub> y/o 5-HT<sub>1B</sub> mediante fármacos, completos o parciales, serotoninérgicos como buspirona, alnerspirona, repinotan, 8-OHDPAT, CGS-12066B, CP- 93129 y S-15535. Estos hallazgos apuntan a que los efectos producidos por los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> se centran en la reducción de los efectos anti agresivos, y no en la mejora de la neurotransmisión serotoninérgica.

La hipótesis de la deficiencia de serotonina para la conducta agresiva se centra esencialmente en hallazgos recurrentes en psiquiatría biológica como son, por ejemplo, rasgos violentos, conductas extremadamente agresivas, sujetos impulsivos y suicidas, lo cual correlaciona con bajos niveles de producto metabólico de la serotonina 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético) en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Esta relación negativa entre la serotonina y la violencia se ha extendido desde los animales, estudiando las conductas violentas en cada especie y su respuesta adaptativa, hasta los humanos. Por lo tanto, la investigación farmacoterapéutica se ha centrado en la mejora de la neurotransmisión serotoninérgica para corregir o compensar la deficiencia (de Boer y Koolhaas, 2005).

Tabla 2

*Resumen de receptores 5-HTérgicos cerebrales. Subtipos y farmacología*

<b>Receptor</b>	<b>Localización preferente</b>	<b>Agonista selectivo</b>	<b>Antagonista selectivo</b>
<b>5-HT<sub>1A</sub></b>	<b>NRD, sistema límbico, corteza entorrinal, hipotálamo y médula espinal</b>	B-OH-DPAT Buspirona	WAY 10D635 Pindolol
<b>5-HT<sub>1B</sub></b>	<b>Sustancia negra, G. pálido, colículo, superior y rafe</b>	CP 93129 CGS 12066	SB 224289 Cianopindolol
<b>5-HT<sub>1D</sub></b>	<b>Sustancia negra, G. pálido, estriado, N. suntuálamico, amígdala y rafe</b>	Sumatriptan L 694247	GR 127935 SB 224209
<b>5-HT<sub>1E</sub></b>	<b>Ganglios basales, cortex e hipocampo</b>	5-CT	Metiotepina
<b>5-HT<sub>1F</sub></b>	<b>Hipocampo, tronco del encéfalo, (nervios craneales) y cerebelo</b>	5-CT	Metiotepina
<b>5-HT<sub>2A</sub></b>	<b>Corteza, estriado y bulbo cifatorio</b>	$\alpha$ -metil-5-HT DOB DOI DOM	MDL 100907 Espiperona Ketanserina Ritanserina
<b>5-HT<sub>2C</sub></b>	<b>Plexos coroideos, estriado, tronco del encéfalo, hipocampo e hipotálamo</b>	$\alpha$ -metil-5-HT DOI	Mesufergina SB 242084
<b>5-HT<sub>3</sub></b>	<b>Núcleos del tronco del encéfalo: área</b>	$\alpha$ -metil-5-HT m-clorofenil-	Granisetron Ondansetrom

	<b>postrema, núcleo del tracto solitario y médula espinal</b>	biguanida	Tropisetrom
<b>5-HT<sub>4</sub></b>	<b>Tubérculo olfatorio, estriado, G. pálido, sustancia negra e hipocampo</b>	Metoclopramida Renzapride	CR 11308 SB 204070
<b>5-HT<sub>5</sub></b> (5-HT <sub>1A</sub> y 1B)	<b>Corteza, hipocampo, habénula, cerebelo, tubérculo olfatorio y rafe. (ARN mensajero)</b>		Metiotepina
<b>5-HT<sub>6</sub></b>	<b>Estriado, tubérculo olfatorio, corteza, hipocampo y N. accumbens (ARN mensajero)</b>		Metiotepina SB 271046
<b>5-HT<sub>7</sub></b>			Metiotepina SB 258719

El grueso de nuestros conocimientos actuales sobre la etología, la neurobiología y la farmacología de la agresión humana son consecuencia de los experimentos de laboratorio sobre la conducta agresiva en animales. Sin ninguna duda existe un mecanismo neural común para los distintos tipos de comportamientos agresivos y la serotonina es fundamental en este mecanismo básico. La 5-HT posee un papel crucial en la muestra del miedo inducido, la agresión predatoria, la agresión entre machos y la agresión materna (Naumenko et al., 2013).

La importancia de la transmisión serotoninérgica en la conducta agresiva se pone en manifiesto en estudios en los que a ratones les fue extirpado el gen del receptor 5-HT<sub>1B</sub>. Estos ratones fueron aislados durante 4 semanas e interactuaban con ratones normales (ratones con el gen), mostrando una mayor conducta agresiva en comparación con los ratones normales. Los ratones carentes del gen atacaban mucho más rápido que los ratones normales en experimentos con ratones intrusos. El número e intensidad de los ataques fue significativamente superior al de los ratones con el gen 5-HT<sub>1B</sub>. (Soria, Vega, Flores & Feria, 2008).

Van Erp y Miczek, (2000) en su estudio citado por Soria Fregozo, Pérez Vega, Flores Soto y Feria Velasco, (2008) en su artículo de revisión, han encontrado que los niveles extracelulares de serotonina y dopamina en la corteza prefrontal y núcleo accumbens de la rata se modifican antes, durante y después de la interacción del macho agresivo con otro de

su especie. Durante la interacción no aparecieron cambios en la liberación de 5-HT en el núcleo accumbens, pero si se observó en la corteza una disminución de la liberación del neurotransmisor y permaneciendo constante durante toda la confrontación.

De Boer y Koolhaas, (2005) en un estudio sobre la hipótesis de la deficiencia de la serotonina realizaron un experimento con la finalidad de evidenciar la implicación del autorreceptor somatodentrítico 5-HT<sub>1A</sub> y el terminal 5-HT<sub>1B</sub> en la conducta agresiva con el objetivo de contrastar la hipótesis desafiando la opinión del papel inhibitorio de la 5-HT sobre la agresión. Para ello utilizaron ratas macho adultas (4-5 meses) provenientes de una cepa altamente agresiva, ya que evocaban fácilmente un gran repertorio de conductas agresivas y sociales. Este repertorio iba desde la ausencia de agresión hasta conductas muy agresivas. El experimento se basaba en el paradigma de enfrentamiento de la rata residente y el intruso, consistente en una jaula habitada por una rata macho (residente) acompañado de una hembra esterilizada, para evitar el aislamiento social y facilitar el comportamiento territorial, la hembra que se retiraba unos 60 minutos antes del inicio del experimento y expusieran a la rata residente frente a otra rata macho (intruso). Se realizó un registro de las conductas, observándose la existencia de cambios en los comportamientos tras ser inyectados, en las ratas residentes, ciertos compuestos de ensayo, como la respirona, S-15535, alnespirona, etolprazine, CO 93129, CGS 12066B y GR-127935. Se registraron 28 tipos de conductas que se agruparon en ofensa, exploración social, no exploración social, inactividad; y rituales de limpieza. Los experimentos confirmaron claramente que la administración de fármacos agonistas selectivos, ya sean del receptor 5-HT<sub>1A</sub> o 5-HT<sub>1B</sub>, tenían efectos anti agresivos robustos en ratas residentes. De entre los compuestos utilizados destacó el S-15535 por su alto grado de especificidad. En la misma línea de investigación, Naumenko et al, (2013), realizaron un experimento cuyo objetivo principal fue estudiar el comportamiento agresivo, la sensibilidad del receptor 5-HT<sub>1A</sub> y la expresión de éste en el cerebro de ratas con 15 días de edad, comparando ratas infantas con adultas contrastando su agresividad. Para ello utilizaron sujetos de una misma cepa, criadas selectivamente para poseer un alto nivel de agresividad o la falta de ésta para el hombre. Para el experimento utilizaron ratas macho noruegas, crías de 15 días y adultas de 6 meses, el mismo número de sujetos para cada categoría. Se realizó una prueba de manipulación cuyos resultados fueron utilizados para la evaluación de la agresividad, la intensidad sus respuestas se midieron en una escala de 0- no agresividad a 5- muy agresivas. La droga utilizada fue 8-OH-DPAT debido a su selectividad para 5-HT<sub>1A</sub> y su efecto de una disminución significativa del comportamiento agresivo, mientras que el grupo control recibió solución salina. Tres días después del experimento, los sujetos experimentales fueron

sacrificados y se extrajo una estimación de la expresión del receptor 5-HT<sub>1A</sub> proveniente del ADN de estructuras cerebrales. Los resultados mostraron que el receptor 5-HT<sub>1A</sub> estaba implicado en la aparición de la agresión en la infancia y que el inicio del miedo inducido podría estar definido genéticamente. En segundo lugar, que la desensibilización de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> era un factor esencial para el inicio de la agresión en la infancia. En ambos estudios, la investigación encontró un incremento en la complejidad del control serotoninérgico de la conducta agresiva en ratas adultas (de Boer y Koolhaas, 2005; Naumenko et al., 2013) con la participación del gen 5-HT<sub>1A</sub> y un incremento en la densidad de sus receptores (Naumenko et al., 2013).

Un estudio de Martins de Almeida, Centurion Cabral y Narvaes (2015) abordaron el comportamiento agresivo como un elemento clave de los primates y simios en la interacción social, así como para la defensa de los recursos del grupo, defensa ante los depredadores, la depredación, la competición por el dominio del grupo (alimentos, compañeros, situación, etc.) y la reproducción. Sin embargo, los primates también pueden mostrar una agresión patológica auto dirigida, además de la competencia entre machos, asociada a un elevado grado de agresión física, frecuente en todos los grandes simios. En estas especies, el papel de la serotonina resulta similar, los bajos niveles de este neurotransmisor se traduce con niveles elevados de agresividad. En los machos la testosterona y en las hembras el estradiol se encuentran estrechamente relacionados al metabolismo serotoninérgico y actuando en la región orbito frontal de la corteza prefrontal, con la reducción de los niveles de la serotonina en los receptores RNA y el volumen de papel de la serotonina en la corteza prefrontal medial (Ambar y Chiavegatto, 2009 cita incluida en el estudio de Martins de Almeida, Centurion Cabral y Narvaes (2015)). Estos hallazgos sobre el papel de la serotonina relacionados con la testosterona y estradiol poseen relación con lo encontrado en los seres humanos. En chimpancés, las hembras poseen rangos más altos dentro del grupo social, ya que, poseen niveles más altos de metabolitos de serotonina, 5- ácido-hidroxiindoleic (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Por lo tanto los niveles serotoninérgicos podrían utilizarse como predictores del rango social adquirido. En cambio, los bonobos muestran niveles extremadamente bajos de comportamiento agresivo dentro del grupo, e incluso entre los grupos, ya que rara vez se involucran en la agresión física. Hare y col. (2012) propusieron que esta fuerte reducción en la expresión del comportamiento agresivo en los bonobos se debe a un proceso de domesticación natural que ocurrió en la especie. En definitiva, los resultados de los estudios en primates no humanos han mostrado que los niveles serotoninérgicos desempeñan un papel crítico en la agresividad asociada tanto al sexo como en los comportamientos competitivos en las relaciones sociales de estos animales.

Se cree que en los humanos la deficiencia de serotonina también puede verse influida por agentes sociales estresantes, como por ejemplo, el maltrato infantil, sexual, social o el castigo físico los resultados, por lo general, han relacionado niveles bajos de serotonina con incrementos en la violencia (Soria, Pérez, Flores y Fera, 2008). Esta hipótesis se ve apoyada por resultados de estudios previos, como el realizado por Kandel, Schwartz y Jessel (2001), nombrado en Soria et al (2008) con monos. Estos primates mostraron altos niveles de conductas agresivas como autoagresiones, debido a los bajos niveles serotoninérgicos provocado por su crianza en aislamiento, lo cual señala que tanto los factores genéticos como ambientales pueden confluír para influir en el metabolismo de la 5-HT. Las interacciones gen-ambiente fueron fundamentales para el establecimiento de agresividad patológica (Caspi y Moffit, 2006 integrado en Martins de Almeida, Centurion Cabral y Narvaes (2015)). Por otro lado, en humanos la agresión también se ha relacionado con la violencia en la infancia y la conducta suicida, de ahí parte la hipótesis la cual plantea que, una elevada exposición a la violencia en la niñez puede afectar a los niveles de 5-HIAA, medidos en el LCR y que la exposición a la violencia en la infancia se puede transformar en comportamiento violento en la adultez.

Esta hipótesis se vio apoyada por Jokinen et al. (2010) (integrado en el artículo Moberg et al. (2011)) quien informó que aquellos sujetos con tentativas de suicidio que terminaron en muerte poseían puntuaciones significativamente más altas en la exposición a la violencia durante la infancia y de la conducta violenta expresada como adulto, medido con la Escala Karolinska de Violencia Interpersonal en comparación con los supervivientes de intento de suicidio. Jaffee et al., 2004 (citado en Moberg et al. (2011)) apuntaron que la traumatización temprana es considerada comúnmente como un factor de riesgo para el comportamiento agresivo y violento. Por lo tanto, la exposición a la agresión en la infancia es un predictor de la violencia en la edad adulta. En el mismo sentido, Hawton, 2000; Sloan y Kornstein, 2003 (citas pertenecientes al artículo de Moberg et al. 2011) encontraron que el comportamiento suicida y violento, diferían en género, mayor número de mujeres, así como los datos epidemiológicos indicaron una mayor prevalencia de trastornos del estado de ánimo y los trastornos de ansiedad en éstas en comparación con los hombres, señalando que estas diferencias de género aparecen por primera vez durante la pubertad, posiblemente relacionados con el cambio hormonal que ocurre a partir de la adolescencia.

Un meta-análisis realizado por Moore, Scarpa y Raine, (2002) estudio incluido en el artículo de Martins de Almeida, Centurion Cabral y Narvaes (2015) concluyeron que el metabolito 5-HT (5- Nivel HIAA) en el LCR era consistentemente bajo en las personas con



comportamiento antisocial, independientemente los de trastornos psiquiátricos o del género, así como en personas que intentaron suicidarse.

Para intentar clarificar un poco más la relación entre la 5-HT, el suicidio y la exposición a violencia, Moberg et al. (2011) realizaron una investigación cuyo objetivo fue evaluar la relación de 5-HIAA en el LCR y la exposición y expresión de la violencia en la infancia y en la edad adulta. Para ello, utilizaron una muestra de 42 sujetos (15 hombres y 27 mujeres) los cuales hacía menos de un mes habían intentado suicidarse y estaban ingresados en el hospital. El experimento se trataba de una punción lumbar para extraer 12 ml de líquido cefalorraquídeo para identificar la concentración de 5-HIAA que poseían y para la evaluación de su historia sobre la exposición infantil a la violencia y los comportamientos violentos expresados en su vida, se utilizaron la Escala Karolinska de Violencia Interpersonal. Ésta escala, contiene cuatro subescalas que evalúan la exposición a la violencia y comportamiento violento expresado en la infancia (entre 6-14 años de edad) y durante la vida adulta (15 años o más).

Los resultados obtenidos mostraron que, en mujeres los niveles del metabolito de la 5-HT en el líquido cefalorraquídeo correlacionaban negativamente con la exposición a la violencia en la infancia. Por otra parte, los sujetos que en la infancia habían estado sometidos a violencia y habían intentado suicidarse con baja tasa de 5-HIAA en LCR revelaron una propensión mayor a cometer actos violentos en comparación con los que habían intentado suicidarse con una alta LCR 5-HIAA y no habían sido expuestos a violencia en su infancia. En el grupo de no traumatizados, los niveles de 5-HIAA en el LCR revelaron una correlación negativa con el comportamiento violento expresado en la infancia. Por lo tanto, este estudio concluye con la idea de que, a pesar de que la función serotoninérgica central pueda poseer importantes determinantes genéticos, la exposición a un trauma en la infancia también puede afectar a la función serotoninérgica. En definitiva, una baja función serotoninérgica puede facilitar el deterioro del control sobre la agresión en los sujetos traumatizados que intentaron suicidarse.

Los puntos de vista anteriores habían postulado una relación inversa entre el 5-HT y la agresión y comportamientos suicidas; sin embargo, actualmente existe una amplia evidencia que ha demostrado que esta perspectiva puede ser demasiado simplista, y que tales manifestaciones patológicas pueden reflejar alteraciones en la homeostasis de 5-HT debido a la interacción de factores genéticos, factores ambientales y relacionados con el género, en particular durante etapas críticas del desarrollo temprano (Bortolato et al. (2013).

El estudio de Klomek et al., (2009) constató que las mujeres parecen ser más sensibles a la exposición a violencia durante la infancia. Una cantidad cada vez mayor de estudios experimentales con animales sugieren una influencia sustancial del sexo sobre la función del sistema de la serotonina y la victimización frecuente entre las niñas, los ocho años de edad eran asociados con intentos posteriores de suicidio y suicidios completos, incluso después de controlar la conducta y los síntomas depresivos. Las mujeres y los hombres difieren en condiciones psiquiátricas asociadas a la serotonina, como la depresión, la ansiedad y el suicidio (Weiss et al., 2006 cita comprendida en Moberg et al. (2011)). En un estudio de PET, las mujeres tenían significativamente más alto el receptor 5-HT<sub>1A</sub> e inferior del transportador de serotonina (5-HTT) los potenciales de unión (BPP) en una amplia gama de regiones corticales y subcorticales del cerebro en comparación con los hombres. Por lo tanto se mostró que las distinciones biológicas en el sistema serotoninérgico contribuye a las diferencias de sexo en la prevalencia de enfermedades psiquiátricas (Jovanovic et al., 2008 comprendido en el estudio de Moberg et al. (2011)).

Lauterbach et al. (2006) plantearon como objetivo de su estudio determinar el papel de los parámetros serotoninérgicos en pacientes suicidas deprimidos y examinar su utilidad como marcador biológico de las tendencias suicidas. Evaluaron una serie de rasgos de personalidad con la finalidad de proporcionar una base para un modelo psicobiológico del comportamiento suicida. Para llevar a cabo el estudio contaron con un total de 87 sujetos (59 deprimidos con antecedentes de suicidio y 28 sin antecedentes de suicidio). Se evaluó el receptor 5-HT<sub>2A</sub> de unión en las plaquetas y la relación de ácido triptófano / amino en el plasma, la psicopatología aguda y los rasgos de personalidad, así como también las características de los intentos de suicidio. Los resultados revelaron no haber diferencias significativas entre SA y NSA en términos de parámetros serotoninérgicos periféricos, así como rasgos de personalidad. Sin embargo, toda la muestra mostró asociaciones entre ciertos rasgos de personalidad y los parámetros de las plaquetas serotoninérgicas. Asimismo, se observó una relación entre ideación suicida, la letalidad de intentos de suicidio y niveles serotoninérgicos en los marcadores periféricos. Por lo tanto, no se pudo demostrar que el uso de plaquetas del receptor 5-HT<sub>2A</sub> y su unión con el triptófano fuera una buena herramienta para detectar las tendencias suicidas en sujetos deprimidos. Pese a ello, si se pudo observar la implicación de los bajos niveles serotoninérgicos están implicados en la patogénesis de la conducta suicida, y su alta probabilidad de influir en la idealización suicida y la letalidad de los intentos de suicidio.



#### 4. CONCLUSIONES

Como se puede observar, en general los estudios tienen resultados consistentes, ya que todos siguen la misma línea sobre la relación entre la 5-HT con la conducta agresiva. Así pues, como indican los resultados de los estudios sobre el uso de fármacos selectivos de agonistas y antagonistas de ciertos subtipos de receptores serotoninérgicos, éstos poseen efectos activadores o supresores potentes del comportamiento agresivo. Estos efectos anti agresivos se demuestran en estudios como los de Knyshevski et al., (2005) o de Boer y Koolhaas (2005). Si bien, a pesar de la variedad de estos estudios realizados en este campo, algunos investigadores afirman que la relación de la 5-HT en la expresión de la conducta agresiva no se encuentra totalmente clara, ya que el sistema serotoninérgico participa en diversos procesos cerebrales y, por lo tanto, es necesario definir mejor los aspectos comunes y las diferencias aclarando así el papel de la 5-HT en la modulación de la agresión.

En cuanto a los estudios con animales, se llega a la conclusión de que la serotonina está implicada en las conductas agresivas, ya que como muestra, entre otros, el estudio de Soria, et al. (2008) al extirpar el gen 5-HT<sub>1B</sub> los sujetos se tornaron más agresivos y capaces de producir un mayor número de ataques en un menor tiempo. Naumenko, et al. (2013) apoyan estos resultados. Por lo tanto, parece ser que es la desensibilización de los receptores serotoninérgicos, el factor relevante en el inicio de la agresión.

Se ha expuesto en multitud de estudios con animales y humanos que la conducta agresiva parece depender de una interacción de las características del individuo con los factores ambientales y sociales. Apoyado por los resultados de las investigaciones de Soria et al. (2008), Moberg et al. (2011) en los cuales los resultados muestran que los factores ambientales son responsables de las conductas violentas afectando a la epigenética, ya que los genes del sujeto interactúan con el ambiente de modo que produce la activación de unos genes determinados que influirán al sujeto, siendo una de las posibles explicaciones de la conducta violenta. Esta exposición durante la niñez también se ha demostrado la relación con las tentativas de suicidio y los suicidios.

En cambio los resultados no han sido igual de concluyentes con respecto a la influencia de los parámetros serotoninérgicos en pacientes suicidas deprimidos. Por lo tanto, sería interesante ampliar el estudio del ADN, para ver la expresión de autorreceptores y así conocer de forma más detallada los efectos de niveles de serotonina y/o de la expresión de sus receptores, permitiendo ahondar en la relación. La principal limitación es que las investigaciones suelen ser muy invasivas, lo cual dificulta ampliar los estudios en humanos.

Una solución sería la utilización de técnicas lo menos invasivas posibles pero que, a su vez, nos permita obtener más información, ya que hasta ahora el estudio con humanos en este campo está muy limitado, prácticamente a pruebas post mortem, y algunos con punciones lumbares para obtener datos del LCR.

Finalmente, sería recomendable programas de intervención dirigidos a la prevención de la conducta agresiva mediante programas en niños para evitar la violencia, intervenciones para promover la igualdad, programas de reeducación en sujetos violentos o el control de otros factores para aumentar los niveles serotoninérgicos, entre otros. Una opción para reducir la conducta agresiva en sujetos violentos es el seguimiento de una dieta rica en triptófano, ya que en diversos estudios experimentales realizados con ratones, los resultados mostraron que las dietas sin triptófano incrementan la conducta agresiva (Kantak y cols., 1980), en cambio Lasley y Thurmond (1985) afirmaron que una dieta rica en triptófano produce una disminución de dicha conducta. Los estudios en humanos revelaron que las dietas ricas en triptófano promueven sentimientos de bienestar en personas muy agresivas, aunque los resultados no fueron claros en cuanto a personas con baja agresividad.

## 5. BIBLIOGRAFIA

- Antypa, N. Serretti, A. y Rujescu, D. (2013). Serotonergic genes and suicide: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 1125-1142.
- Barratt, E. S. (1991). Measuring and predicting aggression within the context of a personality theory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3, 9-35.
- Berend, O. y Van Oorschot, R. (2005). 5-HT<sub>1B</sub> receptors and aggression: A review. *European Journal of Pharmacology*, 526, 207-217.
- Bond, A. J. (2005). Antidepressant treatments and human aggression. *European Journal of Pharmacology*, 526, 218-225.
- Bortolato, M. Pivac, N. Muck Seler, D. Perkovic, M.N. Pessia, M. y Di Giovanni, G. (2013). The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*, 236, 160-185.

- Bubak, A.N. Renner, K.J. y Swallow, J.G. (2014). Heightened serotonin influences contest outcome and enhances expression of high-intensity aggressive behaviors. *Behavioural Brain Research*, 259, 137-142.
- Carlson, N. R. (2002). Fisiología de la conducta. Barcelona: Ariel D.L.
- Carrasco, M.A. y González, M.J. (2006). Aspectos conceptuales de la agresión: Definición y modelos explicativos. *Acción Psicológica*, 4, 7-38.
- Chunhui, C. Chang, L. Chuansheng, C. Moyzis, R. Chen, W. y Dong, Q. (2015). Genetic variations in the serotonergic system and environmental factors contribute to aggressive behavior in Chinese adolescents. *Physiology & Behavior*, 138, 62-68.
- 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.
- 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, 125-139.
- Ferrari, P.F. Palanza, P. Parmigiani, S. M de Almeida, R. M. y Miczek, K.A. (2005). Serotonin and aggressive behavior in rodents and nonhuman primates: Predispositions and plasticity. *European Journal of Pharmacology*, 526, 259-273.
- Haller, J. Tóth, M. y Halász, J. (2005). The activation of raphe serotonergic neurons in normal and hypoarousal-driven aggression: A double labeling study in rats. *Behavioural Brain Research*, 161, 88-94.
- Jasen, F. Heiming, R. S. Kloke, V. Kaiser, S. Palme, R. Lesch, K. y Sachser, N. (2011). Away game or home match: The influence of venue and serotonin transporter genotype on the display of offensive aggression. *Behavioural Brain Research*, 219, 291-301.
- Keen-Loong, C. Campayo, A. Moser, D.J. Arandt, S. y Robinson, R.G. (2006). Aggressive behavior in patients with stroke: Association with psychopathology and results of antidepressant treatment on aggression. *Archives Physical Medicine and Rehabilitation*, 87, 793-798.

- Kloke, V. Jansen, F. Heiming, R.S. Palme, R. Lesch, K. y Sachser, N. (2011). The winner and loser effect, serotonin transporter genotype, and the display of offensive aggression. *Physiology & Behavior*, 103, 565-574.
- Klomek, A.B. Sourander, A. Niemelä, S. Kumpulainen, K. Piha, J. Tamminen, T. Almqvist, F. y Gould, M.S. (2009). Childhood bullying behaviors as a risk for suicide attempts and completed suicides: a population-based birth cohort study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 254-261.
- Larry, J. y Siever, M.D. (2008). Neurobiología de la agresividad y la violencia. *The American Journal of Psychiatry*, 11, 399-411.
- Lauterbach, E. Brunner, J. Hawellek, B. Lewitzka, U. Ising, M. Bondy, B. Rao, M.L. Frahnert, C. Rujescu, D. Müller-Oerlinghausen, B. Schley, J. Heuser, I. Maier, W. Hohagen, F. Felber, W. y Bronisch, T. (2006). Platelet 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding and tryptophan availability in depression are not associated with recent history of suicide attempts but with personality traits characteristic for suicidal behavior. *Journal of Affective Disorders*, 91, 57-62.
- Luis Moya Albiol. (2010). Psicobiología de la violencia. Madrid: Pirámide.
- Marcinko, D. Pivac, N. Martinac, M. Jakovljevic, M. Mihaljevic-Peles, A. y Muck-Seler, D. (2007). Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Research*, 150, 105-108.
- Martins de Almeida, R.M. Centurion 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.
- Moberg, T. Nordström, P. Forslund, K. Kristiansson, M. Asberg, M. y Jokinen, J. (2011). CSF 5-HIAA and exposure to and expression of interpersonal violence in suicide attempters. *Journal of Affective Disorders*, 132, 173-178.
- Naumenko, V.S. Kozhemyakina, R.V. Plyusnina, I.F. Kulikov, A.V. y Popova, N.K. (2013). Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor in infancy-onset aggression: Comparison with genetically defined aggression in adult rats. *Behavioural Brain Research*, 243, 97-101.
- OMS. (2002). Informe mundial sobre la violencia y la salud. Washington: Organización Panamericana de la Salud.

- Ryding, E. Lindström, M. y Träskman-Bendz, L. (2008). The role of dopamine and serotonin in suicidal behavior and aggression. *Progress in Brain Research*, 12, 307-315.
- Soria Fregozo, C. Pérez Vega, M.I. Flores Soto, M.E. y Feria Velasco, A.I. (2008). Papel de la serotonina en la conducta agresiva. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 9(6), 480-489.
- Tyano, S. Zalsman, G. Ofek, H. Blum, I. Apter, A. Wolovik, L. Sher, L. Sommerfeld, E. Harell, D. y Weizman, A. (2006). Plasma serotonin levels and suicidal behavior in adolescents. *European Neuropsychopharmacology*, 16, 49-57.
- Verona, E. Joiner, T.E. Johnson, F. y Bender, T.W. (2006). Gender specific gene-environment interactions on laboratory-assessed aggression. *Biological Psychology*, 71, 33-41.

