

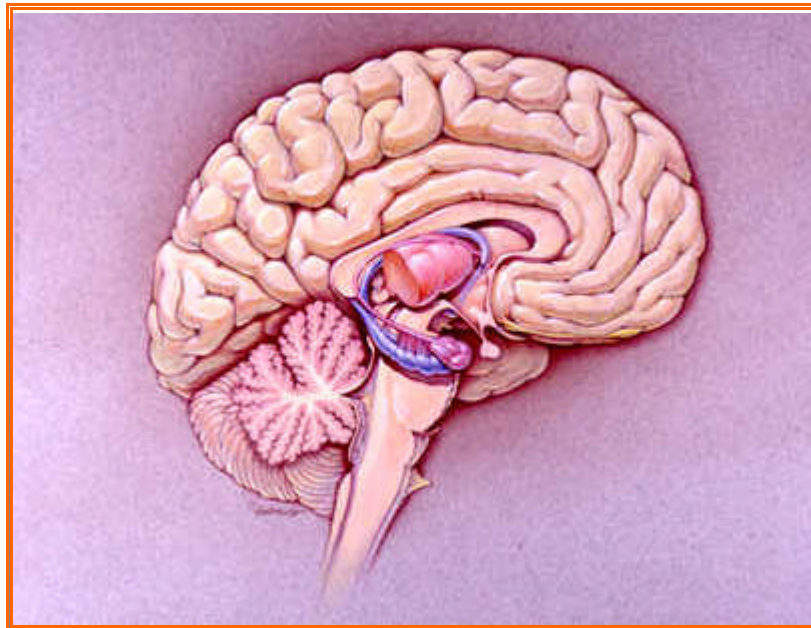
## NEUROBIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

### ESTRUCTURAS NEUROANATÓMICAS IMPLICADAS EN LA AGRESIVIDAD/IMPULSIVIDAD.

Se han utilizado una gran variedad de técnica para estudiar las estructuras cerebrales implicadas e la impulsividad y la agresividad, tanto en animales de experimentación como en humanos: lesiones electrolíticas o inducidas por sustancias tóxicas, estimulación eléctrica de determinadas estructuras, marcaje de neuronas con la ayuda de anticuerpos dirigidos contra los producidos por los genes de expresión precoz (c- fos) que actúan como reguladores de la transcripción. Esta técnica nos posibilita el estudio de las áreas que se activan durante la emisión de conductas agresivas. Aunque la función última de los genes resulta aún desconocida, hay algunas acciones conocidas como son la producción de proteínas que, a igual que con el RNAm, pueden ser evidenciados a través de procesos inmunoquímicos y cuantificados a través análisis de imágenes. En humanos con las técnicas de neuroimagen podemos obtener información sobre las estructuras, así como de la función de determinadas áreas implicadas en las conductas agresivas. Las más usadas son la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrón y la de flujo sanguíneo regional cerebral.

### Rol del sistema límbico y sus conexiones en la conducta agresiva.

Figura 1. El sistema límbico



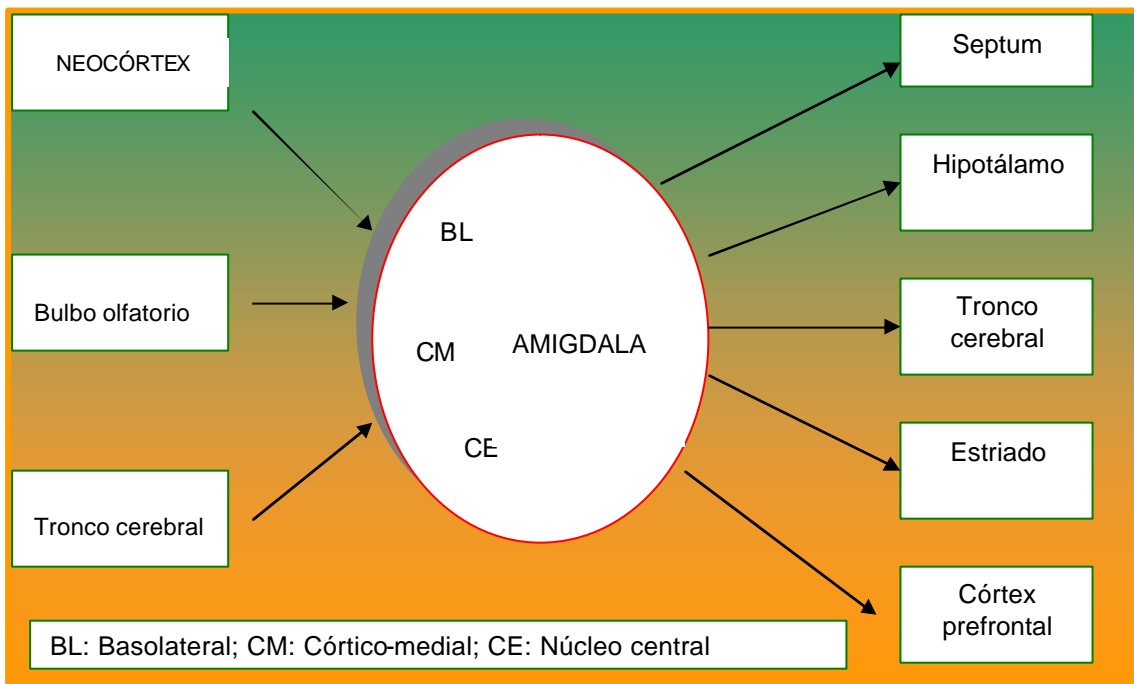
El sistema límbico esta particularmente asociado con la conducta agresiva. Está formado por las siguientes estructuras: la amígdala, el hipotálamo, el septum, el estriado ventral, el hipocampo, frontal orbitario y el córtex cingulado, entre otras. Todas las estructuras puede ser claramente delimitadas unas de otras y existe una gran cantidad de conexiones entre ellas y otras estructuras cerebrales. Por ejemplo, está bien establecido que la amígdala tienen profusas conexiones con el hipotálamo. Hay evidencia científica de que el sistema límbico participa activamente en la homeostasis y en los procesos de adaptación. En la figura 2 representamos un gráfico sobre el input de los diferentes estímulos, las estructuras que los procesan y su salida o output.

Tres son las estructuras que se han relacionado básicamente con la agresividad: el hipotálamo, las estructuras límbicas y el córtex prefrontal.

### 1.2. La amígdala.

La estructura que se encarga de analizar la información previamente a emitir un comportamiento de tipo agresivo es el neocórtex. Sin embargo, antes debe ser filtrada por otras estructuras intermedias. Entre ellas está la amígdala. Sabemos que es una estructura fundamental en esa trayectoria previa.

Figura 2. Procesamiento de estímulos



La amígdala recibe información olfatoria, táctil y gustativa del neocórtex a través del córtex temporal. Está demostrada su implicación en cómo cada individuo procesa la información derivada de una situación, así como su implicación en la asociación entre un estímulo sensorial y las emociones que pueden acompañarlo.

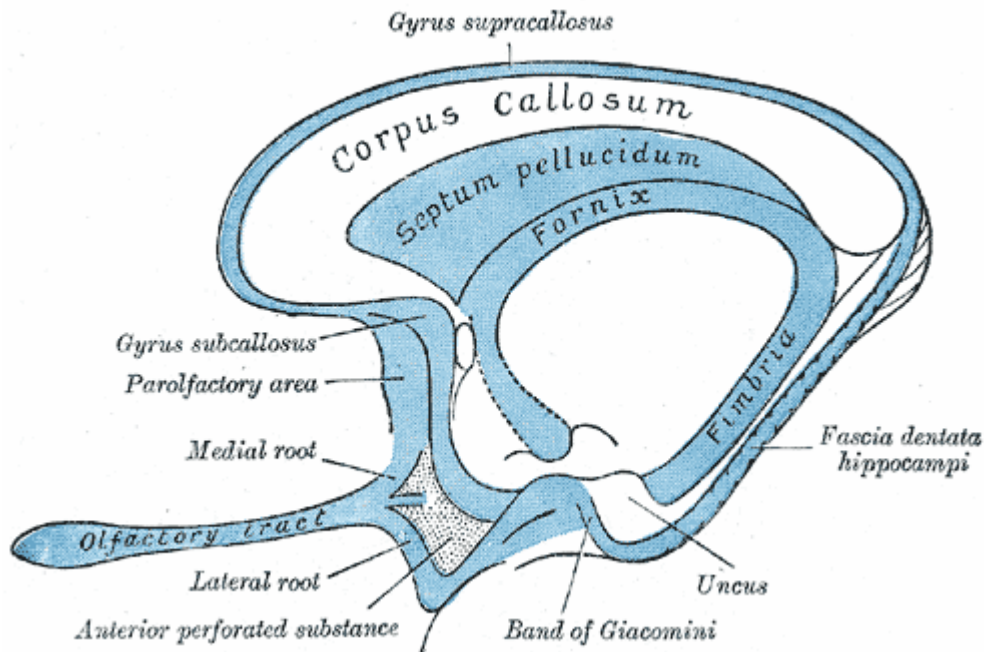
Su lesión induce una conducta de “docilidad” como pérdida de la capacidad de respuesta ante estímulos que habitualmente lo hace. Por el contrario la estimulación eléctrica produce conductas agresivas. También se ha evidenciado que determinadas convulsiones cuyo foco está en el lóbulo temporal y/o la amígdala producen conductas agresivas, en tanto que algunos tumores producen apaciguamiento.

En definitiva, parece que la amígdala forma parte de un sistema que clasifica una serie de estímulos como base del procesamiento cortical. Esta información la pasa por las estructuras “emocionales” derivándola posteriormente a otras partes del sistema límbico. Estas conexiones serían las que darían las características conductuales, endocrinas y neurovegetativas de la conducta agresiva.

De otra parte también sabemos que la amígdala interviene en la génesis del miedo, incluyendo el miedo condicionado. Aunque sabemos que el miedo es fundamental en la génesis de la agresividad, la amigdalectomía no impide la aparición de ésta.

1.3. El septum

Figura 3: El septum



Tanto el septum como el lecho de la estría Terminal y el núcleo acumbens son estructuras consideradas como un sistema inhibitorio de defensa. De aquí que lesiones en estas estructuras dan lugar a un abandono de los mecanismos de defensa, aunque aparecen conductas hiperreactivas e incremento de las conductas sexuales. Su estimulación en humanos reduce la agresividad y produce un estado de euforia y bienestar. Su papel en las conductas agresivas es aceptado, aunque no se conoce con precisión cómo actúa.

1.4. El hipotálamo.

Sus estructuras pueden verse en la figura 4.

Tal vez sea la estructura más importante en la modulación de las conductas agresivas. En ella se encuentran los receptores que registran los cambios de los parámetros internos (glucosa, osmolaridad etc...), así como las redes neuronales que cuya activación generan los atributos afectivos asociados a todo tipo de estímulo percibido.

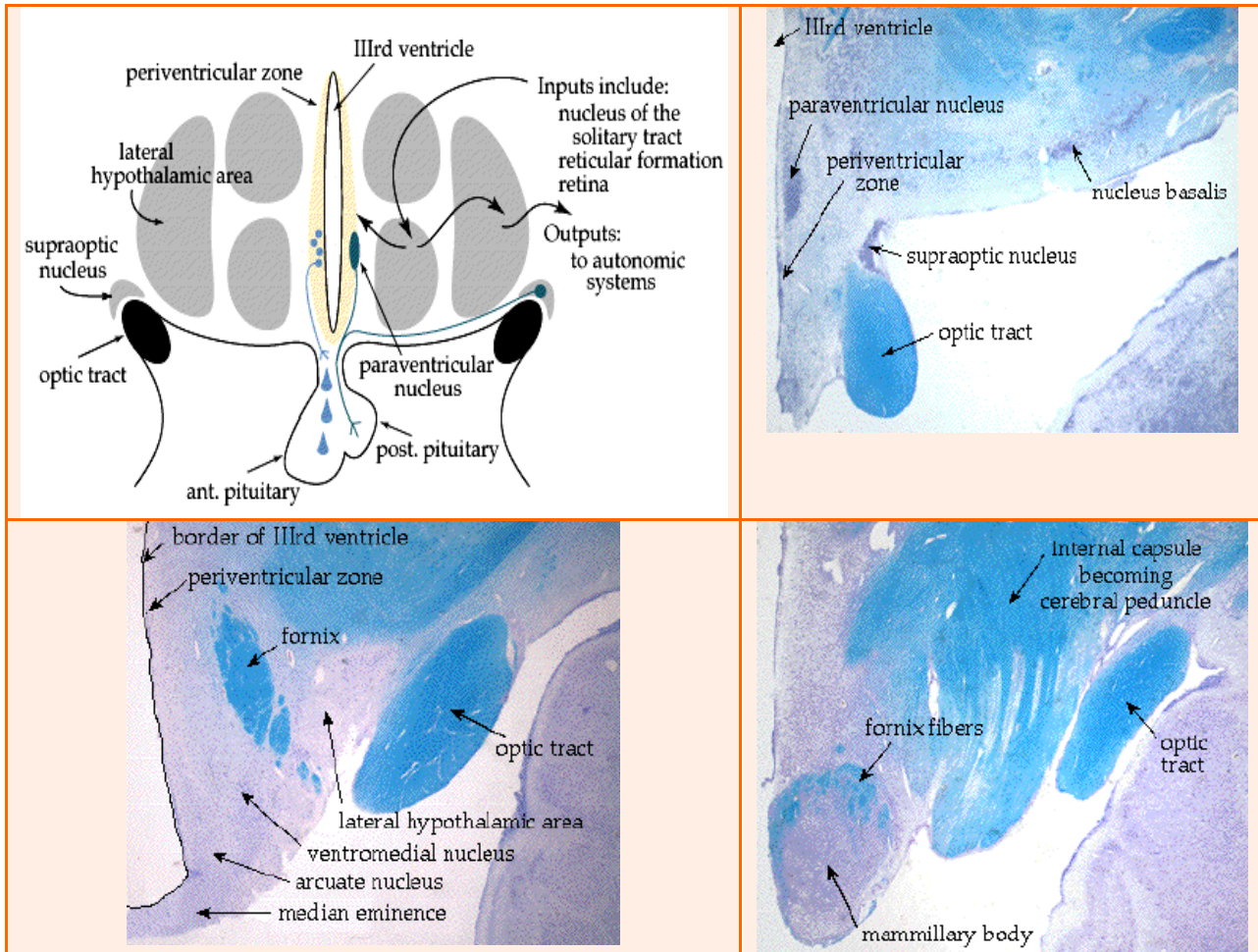
El hipotálamo procesa los estímulos provenientes de la amígdala y de otras estructuras cerebrales.

Existe evidencia científica de que son estructuras separadas las que determinan la agresividad ofensiva y defensiva. Sin embargo, no se ha precisado cuál es la función concreta de los núcleos que lo componen. Las estructuras implicadas son: el hipotálamo lateral, el hipotálamo medial, el hipotálamo anterior, el área preóptica y el hipotálamo ventromedial.

1.5. El cerebro medio

El hipotálamo realiza proyecciones hacia el tronco cerebral en el control de la agresividad. De hecho cuando se interrumpen las conexiones entre el hipotálamo y el cerebro medio, no aparece la agresividad. Igualmente la sustancia gris periacueductal está implicada en el comportamiento motor durante la conducta agresiva ofensiva.

**Figura 4. El hipotálamo**



El área tegmental ventral también está implicada en la emisión de conductas motoras activas con disminución o desaparición en lesiones de esta área. Es una de las áreas más ricas en dopamina.

#### 1.6. El prefrontal.

Las regiones corticales son fundamentales para el aprendizaje social, la conducta de anticipación y la selección de respuesta. De otra parte la decorticación no hace suprimir las respuestas de agresión.

El frontal mantiene conexiones con la amígdala y con el hipotálamo modulando la expresión de la agresividad. El prefrontal ejerce una acción inhibitoria sobre la agresión. El córtex orbitofrontal recibe información externa y de los núcleos inferiores, devolviéndosela, una vez procesada a estos mismos centros.

La lesión de frontal incrementa la agresividad y las lesiones del orbitofrontal producen impulsividad, irritabilidad, e hiperrespuesta a provocaciones mínimas con inferencia a las consecuencias. Se admiten que el prefrontal interviene en la regulación de la agresividad social.



### NEUROQUÍMICA DE LA AGRESIVIDAD

El cerebro es un órgano básicamente neuroquímico. La visión neuroquímica del cerebro complementa a la anatómica. Sin embargo, la situación es compleja, ya que un solo neurotransmisor puede estar implicado en numerosas funciones dependiendo del neuroreceptor en el que actúa. Para entender el control cerebral de la agresividad es necesario saber como interactúan las estructuras modulares y las sustancias químicas que denominamos neurotransmisores.

En definitiva, la alteración en un determinado sistema puede alterar a otros sistemas y una conducta tan compleja como la agresividad está controlada por una gran variedad de neurotransmisores.

A continuación exponemos brevemente la acción de los aminoácidos, las monoaminas, los péptidos y los esteroides en la expresión de la agresividad.

#### 1. *Aminoácidos.*

Los más conocidos son el GABA, el glutamato y la glicina.

El GABA presenta una acción inhibitoria de la agresividad. Se ha encontrado una correlación negativa entre bajos niveles de GABA en el estriado, el hipocampo y la amígdala y la agresividad en animales de experimentación. También ha sido corroborada su acción antiagresividad en experimentos farmacológicos. Así el clorazepato es utilizado conjuntamente con neurolépticos para el control de la agresividad en pacientes psiquiátricos. Sin embargo el uso de benzodiacepinas puede tanto controlar la agresividad como incrementarla. Hoy se admite que a dosis bajas puede incrementarla, en tanto que a dosis altas la disminuirían.

#### 2. *Monoaminas.*

Las monoaminas serotonina, noradrenalina y dopamina conforman un grupo bastante relacionado, aunque con diferencias claramente identificables. En la figura 5 exponemos la distribución de cada una de ellas en diversas estructuras cerebrales. La implicación de las monoaminas en la conducta agresiva ha sido corroborada tanto en estudios experimentales, como clínicos.

##### 2.1. *Serotonina.*

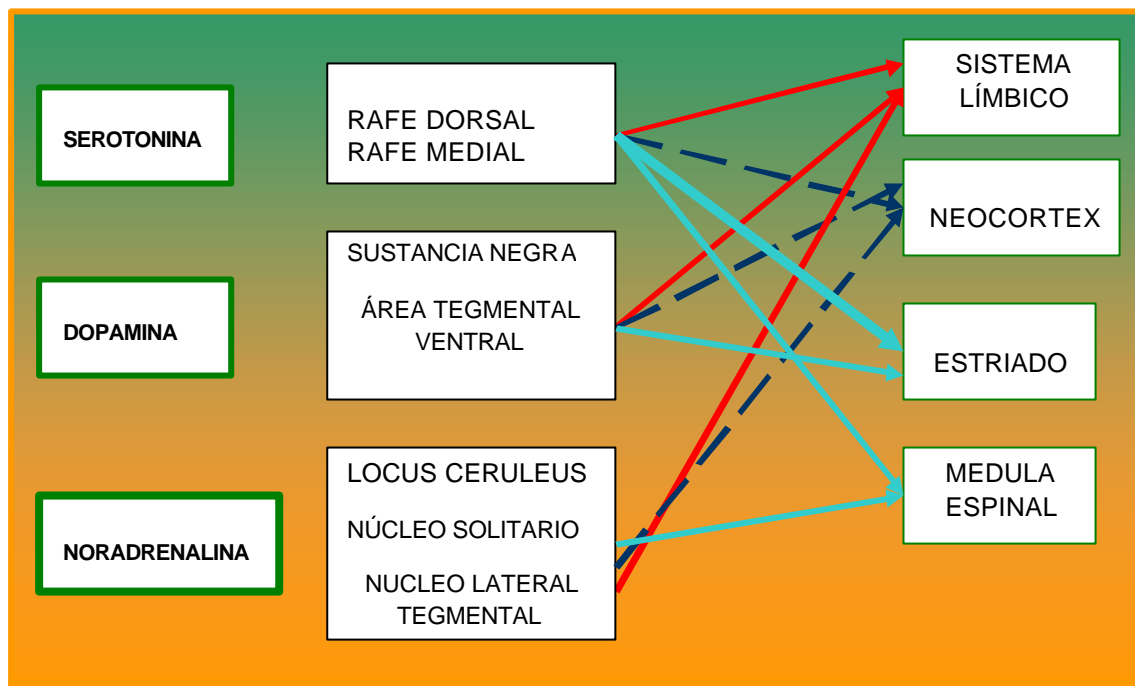
La serotonina está ampliamente distribuida por el cerebro y es conocida su implicación en una gran variedad de funciones: sueño, apetito, sensación de dolor, actividad sexual, procesos de memoria y control motor. Igualmente se conoce su acción sobre la regulación de la conducta ante estímulos ambientales.

Ante una reducción de la actividad de la serotonina se produce una alteración en el control de impulsos, hiperresponsividad ante los estímulos ambientales, alteraciones del humor y ansiedad.

Concretamente en humanos cambios en los niveles y metabolismo de la serotonina correlacionan con modificaciones en la conducta afectiva y de forma más específica sobre la conducta agresiva. Se han utilizado diferentes marcadores de la función serotoninérgica en el sistema nervioso central: Concentración del ácido 5-hidroxi-indolacético, ligazón a la membrana plaquetaria de la imipramina tritizada, la actividad en las plaquetas de la mono-amino-oxidasa tipo B, la prueba de la fenfluramina.

Más recientemente se ha puesto en evidencia distintos polimorfismos del gen que regula la producción de serotonina y su relación con la expresión emocional interindividual y psicopatología.

Figura 5. Distribución cerebral de las monoaminas.



Aunque han proliferado las investigaciones sobre el rol de la serotonina en las conductas autolíticas violentas (conductas de autoagresión), la asociación encontrada ha sido relativamente significativa. La agresividad impulsiva en pacientes con trastornos de personalidad, psiquiátricos y normales correlaciona con una baja actividad de serotonina. Una conducta impulsiva, conductas destructivas con agresión y violencia se han relacionado con bajas concentraciones en LCR de 5-hidroxi-indolacético. También se han encontrado en niños con crueldad hacia los animales y con conductas disruptivas.

Una baja ligazón de la imipramina a la membrana plaquetaria se ha relacionado con sujetos agresivos institucionalizados, niños con retraso mental y sujetos con intentos de suicidio.

■ *Efectos de la manipulación del sistema serotoninérgico en la expresión de la agresividad.*

Se ha puesto en evidencia la aparición de conductas agresivas durante la manipulación del sistema serotoninérgico en animales de experimentación. La depleción de la serotonina intracerebral incrementa la agresión. La degeneración de las terminales serotoninérgicas con la administración de la neurotoxina 5,7-dihidroxitriptamina produce un incremento de la conducta ofensiva, defensiva y predatoria en ratas sin cambios significativos de otras conductas sociales. Una dieta exenta de triptófano o el bloqueo de la síntesis de serotonina, igualmente, aumenta la agresión en ratas de laboratorio. Por el contrario, el aumento de la serotonina reduce la agresión

La utilización de los ISRS en niños ha dado resultados contradictorios: pueden mejorar la conducta agresiva o empeorarla, especialmente cuando existe una comorbilidad obsesivo-compulsiva.

■ *Receptores para la serotonina y conducta agresiva.*

Entre la cada vez más amplia variedad de receptores para la serotonina, existen algunos de ellos que parecen desempeñar un rol más relevante en el control y regulación de las conductas agresivas. Se admite que sería los receptores 5-HT1 y 5-HT2. Existe una variedad de

agonistas 5-HT<sub>1</sub> que tendrían una acción especialmente antiagresiva. Serían los “serenics” de los trabajos ingleses. Estudios en roedores han puesto de manifiesto que estos agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> inhiben específicamente la agresividad ofensiva sin interferencias con la conducta social ni en la conducta defensiva, sexual o conducta alimentaria. Sin embargo parece que su actuación se basaría en el control del miedo dentro de la frecuente relación miedo/agresión.

También algunos estudios señalan que la estimulación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> disminuye la agresividad ofensiva, tal como hacen sustancias como buspirona, gepirona y la ipsapirona, entre otros. De otra parte sabemos que la disminución de la sensibilidad del receptor 5-HT<sub>1A</sub> aumentaría la agresividad en pacientes con trastornos de personalidad.

La estimulación del receptor 5-HT<sub>2</sub> disminuye, tanto la agresividad ofensiva como defensiva.

### *2.2. Dopamina.*

La dopamina se encuentra ampliamente concentrada en la sustancia negra, la innervación del estriado y el área tegmental ventral, el acumbens y el frontal. Sabemos que la dopamina desempeña un rol muy importante en la modulación de la conducta agresiva. Así tenemos que las lesiones del área tegmental ventral reduce la agresividad.

En el estriado cuando se ven alterados su input dopaminérgicos alteraría la conducta motora implicada en las conductas agresivas.

El aumento de la actividad dopaminérgica en el cerebro produciría un incremento de las respuestas agresivas ante los estímulos del medio. Los receptores con mayor implicación serían los D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, aunque no son específicos. Los antagonistas D<sub>1</sub> disminuyen la conducta agresiva y los antagonistas D<sub>2</sub> serían los más utilizados farmacológicamente. La agresividad ante frustración social activaría el sistema dopaminérgico mesolímbico.

### *2.3. Noradrenalina.*

La noradrenalina se encuentra fundamentalmente en el núcleo solitario y el locus ceruleus. Tal como demuestran algunos estudios las anomalías en la función noradrenérgica favorecerían la presentación de agresividad. El bloqueo de los receptores noradrenérgicos es de utilidad clínica en el control de la agresividad.

La clonidina, un agonista presináptico alfa-2 disminuye la actividad noradrenérgica y se ha visto que ha reducido la agresividad en niños.

## *3. Péptidos.*

Posiblemente sean cientos de neuropéptidos con acción cerebral. El sistema límbico es la estructura cerebral en donde mayor cantidad existe. La diferencia entre los péptidos y otros neurotransmisores es la especificidad de acción. Así, por ejemplo, el aumento de la angiotensina II conduce a un incremento de la conducta de beber.

Existen tres neuropéptidos cuya acción se conoce con mayor precisión: el Factor de liberación de la corticotropina (CRF), la vasopresina y los opioides.

### CRF y conducta agresiva.

Su acción se realiza fundamentalmente en el tronco cerebral y está asociada a funciones neurovegetativas en los núcleos parabraquial, ceruleus y el complejo vagal dorsal, así como en algunas áreas cerebrales y particularmente en el sistema límbico.

Parece que el CRF tiene una acción integrativa en la organización de la conducta endocrina y las respuestas neurovegetativas frente al estrés. De interés particular es la acción del CRF en la amígdala ya que ésta controla las conductas de miedo y agresión.

#### ■ Vasopresina y conductas agresivas.

Se encuentra ampliamente distribuida por el cerebro, incluyendo el hipotálamo y núcleos extratalámicos. Inyecciones de vasopresina en el hipotálamo ventrolateral y anterior, así como en la amígdala medial incrementa la agresión ofensiva en ratas. Hay que resaltar que los niveles de vasopresina en el septum, en la amígdala medial y parte de hipotálamo son dependientes de la testosterona – conocemos el rol de la testosterona en algunas formas de agresividad. Igualmente sabemos que potencia los efectos del CRF en bastantes contextos incluyendo la expresión de la agresividad.

#### ■ Los opioides.

Tres son las más importantes: la *encefalina*, las *endorfinas* y la *dinorfina*. El déficit de ellos puede favorecer la agresividad.

#### ■ La interacción entre las aminas y los péptidos.

Se conoce la interacción entre las aminas y los péptidos, tanto en animales como en humanos. Por ejemplo, en sujetos con trastornos de personalidad y conducta agresiva se han encontrado niveles altos de vasopresina en el líquido cefalorraquídeo conjuntamente con sistema 5-HT hipo-reactivo.

También algunas investigaciones adjudican un rol importante a la oxitocina en la regulación de la agresividad.

### 4. *Parámetros periféricos relacionados con la agresividad:*

#### 4.1. Colesterol.

Tasas anormalmente bajas de colesterol en suero se han relacionado con conductas agresivas y violentas y pacientes que ha realizado intentos de suicidio de forma violenta.

Igualmente algunos medicamentos hipo-lipimiantes han dado lugar a conductas de irritabilidad, agresividad y suicidio.

La hipótesis que se maneja sería que un déficit de colesterol podría dar lugar a una hipofuncionalidad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Hay que considerar que el colesterol es el precursor de los neuroesteroides sobre los que se conoce la capacidad de modelar la acción de los receptores GABA.

#### 4.2. Sistema simpático.

La hipoactividad simpática se ha asociado con la indiferencia social, débil reactividad emocional, déficit de atención e impulsividad en niños y adolescentes con problemas de conducta. Especialmente una actividad baja de la dopamina-beta-hidroxilasa.

#### 4.3. Testosterona.

En algún estudio se encontró relación entre una tasa alta de testosterona en líquido cefalorraquídeo y conductas agresivas en pacientes con trastornos de conducta frente a controles. Sin embargo, las investigaciones más recientes no encuentran relación entre testosterona y agresividad.



BIBLIOGRAFÍA

- Hill J y Maughan B. Conduct disorders in childhood and adolescence. 2001. Cambridge university press.
- INSERM. Troubles de conduites chez l'enfant et l'adolescent. 2005. Paris.