



COMILLAS
UNIVERSIDAD PONTIFICIA

ICAI

ICADE

CIHS

FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS Y
SOCIALES

**Diferencias psicobiológicas entre la agresividad reactiva y
la agresividad proactiva**

Autor/a: Julia Ruiz Fernández

Director/a: Victoria Montes Gan

Madrid

2019/2020

Tabla de contenidos

Resumen	3
Introducción	5
Método	6
Marco teórico	7
Teorías de la agresividad humana	7
Bases psicobiológicas de la agresividad..	9
Factores anatómo-funcionales.....	9
Corteza prefrontal.....	9
Amígdala.....	10
Ínsula.....	11
Hipocampo.....	12
Cerebelo.....	12
Córtex cingulado.....	13
Giro angular izquierdo.....	13
Cuerpo caloso.....	13
Otras estructuras.....	13
Neurotransmisores.....	14
Serotonina.....	14
Dopamina.....	15
Noradrenalina.....	15
Hormonas.....	16
Ejes hipotálamo-hipofiso-adrenal e hipotálamo-hipofiso-gonadal.....	16
Hormona antidiurética y oxitocina.....	18
Factores genéticos.....	18
Monoamino oxidasa A.....	18
Catecol-O-metiltransferasa.....	18
Polimorfismo 7-repeat del receptor de dopamina D4.....	19
Síndrome 47,XYY.....	19
Influencias de las experiencias tempranas y del desarrollo.....	19
Discusión.....	21
Factores anatómo-funcionales.....	21
Estructuras implicadas en dos o más tipologías de agresividad.....	21
Estructuras implicadas en la agresividad general.....	23
Estructuras implicadas en la agresividad reactiva.....	23
Estructuras implicadas en la psicopatía.....	23
Neurotransmisores.....	24
Hormonas.....	25
Genética.....	26
Influencias del desarrollo.....	27
Limitaciones.....	27
Conclusión.....	27
Referencias.....	28

Resumen

El objetivo de este trabajo es determinar las diferencias psicobiológicas que subyacen a la agresividad reactiva (AR) y a la agresividad proactiva (AP). Para esto, se han revisado los factores anatómo-funcionales, neuroquímicos, neuroendocrinos, genéticos y del desarrollo que determinan las conductas agresivas. La selección de bibliografía se hizo en la base de datos PubMed. Debido a la escasa descripción de la AP en la literatura y al hecho de encontrarse trastornos que cursan con los dos tipos de agresividad, se ha hecho una comparación entre los factores subyacentes a la AR, al trastorno antisocial de personalidad (TAP) y a la psicopatía, en la que predomina la AP. Como conclusión, cabe destacar el papel de la CPF y la amígdala. Las estructuras implicadas en la AR son la amígdala medial, el hipotálamo medial, el córtex insular posterior izquierdo, el cerebelo cuyo papel no queda claro y los ganglios basales. Las estructuras implicadas en la psicopatía son la CPFof lateral, la CPFdm, la CPF medial, el fascículo uncinado, el precúneo, el córtex cingulado posterior, la ínsula anterior, el hipocampo y el giro fusiforme. Por último, las estructuras implicadas en el TAP son la CPFof derecha, la CPFdl izquierda y el córtex cingulado anterior. En cuanto a los neurotransmisores se encuentran bajos niveles de 5-HT tanto en la AR como en la AP y parece haber contradicciones respecto al papel de la DA en la agresividad. A nivel genético se constata una mayor transmisión genética de la AP en comparación con la AR y se destaca el papel de los polimorfismos de la MAO-A y la COMT en el TAP. Entre los factores psicosociales destacan principalmente las experiencias tempranas de negligencia y maltrato como factores de riesgo para desarrollar conductas agresivas y el abuso infantil se relaciona con el TAP y la AR.

Palabras clave: agresividad, impulsividad, agresividad proactiva, corteza prefrontal, amígdala, trastorno antisocial de personalidad, psicopatía.

Abstract

The aim of this review is to determine the psychobiological differences underlying both reactive and proactive aggression. To this end, a review of the anatomic-functional, neurochemical, neuroendocrine, genetic and developmental factors determining aggressive behaviors has been done. The PubMed database was used for the selection of bibliography. A scarce description of proactive aggression as well as disorders with both types of aggression were found. Therefore, this review compares the factors underlying reactive aggression, antisocial personality disorder and psychopathy, in which proactive aggression predominates. In conclusion, the role of the PFC and amygdala should be highlighted. The structures involved

in reactive aggression are the medial amygdala, medial hypothalamus, left posterior insular cortex, cerebellum (whose role is unclear), and the basal ganglia. There is no agreement between the involvement of medial PFC or right anterior vmPFC in psychopathy. In addition, lateral ofPFC, uncinate fasciculus, precuneus, posterior cingulate cortex, anterior insula, hippocampus, and fusiform gyrus play a role in psychopathy. Finally, the structures involved in antisocial personality disorder are the right ofPFC, left dlPFC and anterior cingulate cortex. Regarding neurotransmitters, low levels of 5-HT are found in both reactive and proactive aggression while the involvement of DA remains controversial. At genetic level, greater genetic transmission of proactive aggression compared to reactive aggression is described. The role of MAO-A and COMT polymorphisms in antisocial personality disorder is highlighted. Among the psychosocial factors, early experiences of neglect and maltreatment are the main risk factors for developing aggressive behaviors and child abuse is related to antisocial personality disorder and reactive aggression.

Key words: aggressivity, impulsivity, proactive aggression, prefrontal cortex, amygdala, antisocial personality disorder, psychopathy.

Introducción

El comportamiento agresivo se entiende habitualmente como una conducta dirigida hacia otro, que se percibe como una amenaza y que tiene por finalidad provocarle algún tipo de daño físico y sobrevivir. Así, el ejercicio de violencia heteroagresiva es un mecanismo de defensa innato y adaptativo.

En algunos casos, el comportamiento violento no está justificado, es decir, que la persona no tiene la intención de defenderse en un contexto desfavorable; por tanto, se puede entender como patológico (Alcázar-Córcoles, Verdejo-García, Bouso-Saiz, Bezos-Saldaña, 2010; Calzada Reyes, 2007). Por otro lado, está el comportamiento autoagresivo, es decir, el dirigido hacia uno mismo, que va desde conductas autolesivas hasta el suicidio y que, por tanto, tampoco sería adaptativo.

Según el *Global Status Report on Violence Prevention* de la OMS (2014), la violencia es la cuarta causa de muerte en personas de edades comprendidas entre los 15 y los 44 años. El número de muertes debidas a la violencia en el mundo se eleva a casi un millón y medio de personas al año, entre las cuales 475.000 son víctimas directas de homicidio. Se estima que el 82% de las víctimas son hombres y que el 18% restante son mujeres. La violencia y los crímenes violentos tienen una mayor prevalencia entre los hombres (Golding y Fitzgerald, 2019), y en animales se observan mayores tasas de agresividad en machos (Wang, He, Zhao y Li, 2013). Además de ser una causa de muerte, la violencia puede estar detrás de problemas de salud, ya sea física o mental, como depresión, enfermedades cardiovasculares, cáncer, consumo de drogas, etc. Por lo tanto, se considera la violencia como un problema de salud pública contra el que hay que tomar medidas.

Alcázar-Córcoles et al. (2010) destacan un intento, por parte de la comunidad científica, de clasificar los tipos de agresividad que hay en el ser humano y sus bases neurobiológicas. El comportamiento agresivo incluye la agresividad impulsiva o reactiva (AR) y la agresividad premeditada o proactiva (AP) (Alcázar-Córcoles et al., 2010; Calzada Reyes, 2007). La AR es la respuesta a una amenaza percibida en el medio, y está mediada por emociones negativas profundas, como la ira o el miedo. Implica problemas en la regulación afectiva y el control de impulsos agresivos. También presenta una alta comorbilidad con trastornos mentales como la depresión, el trastorno límite de personalidad o la adicción. En cambio, la AP tiene un fin determinado, pretende conseguir un objetivo y es fría, es decir que no está mediada por las emociones del momento. Esta es más peligrosa porque no es predecible. Entre las variables que originan los comportamientos agresivos se incluyen los factores medioambientales,

psicológicos, sociales, biológicos y genéticos (Alcázar-Córcoles et al.,2010; Calzada-Reyes, 2007; Dajas, 2010).

Este trabajo va a revisar las principales teorías de la agresividad y se va a enfocar en las bases neurobiológicas del comportamiento agresivo, centrándose en los factores anatómofuncionales de la agresividad, la neuroquímica, la endocrinología y los factores genéticos. Además, se contemplará el papel de las experiencias tempranas en el desarrollo de conductas agresivas.

El objetivo de esta revisión es comparar el papel que tienen estos factores en la AR y en la AP.

Método

Para la selección de artículos se utilizó la base de datos PubMed con las palabras clave “*reactive AND proactive AND aggression*”, “*amygdala aggressivity*”, “*aggressive behavior genetics*”, y los filtros *review* y *10 years*. Con las palabras clave “*reactive and proactive aggression*”, “*neurobiology of aggression*”, “*aggressive behavior attachment*”, “*XYY syndrome*” se usó el filtro *10 years*. Con las palabras clave “*instrumental aggression*”, “*aggression neurotransmitters*”, “*catecholamines aggression*”, no se usaron filtros.

Marco teórico

Teorías de la agresividad humana

Hay múltiples teorías explicativas de la agresividad humana, por lo que en este apartado solo vamos a presentar las principales. A saber, el Modelo General de Agresión (Allen, Anderson y Bushman, 2018), la teoría del Mecanismo de Inhibición de la Violencia (Blair, 1995) y el Modelo Cognitivo Integrativo (Wilkowski y Robinson, 2010).

Allen et al. (2018) proponen el Modelo General de Agresión, que contempla la influencia de los factores sociales, cognitivos, biológicos, de desarrollo y de la personalidad en la agresividad. Según este modelo los factores individuales y del contexto modulan el comportamiento por tres vías diferentes que son la cognición, la emoción y el *arousal*. Este modelo se divide en dos procesos paralelos, a saber, los procesos proximales y los distales. Los procesos proximales se reparten en tres estadios. El primer estadio hace referencia a cómo los factores individuales y del contexto influyen en las variables cognitivas, afectivas y de arousal. Estas variables se retroalimentan las unas a las otras. Así, el estado interno del individuo va a verse alterado, aumentando o disminuyendo la probabilidad de dar una respuesta agresiva. En segundo lugar, intervienen los procesos a través de los cuales la interacción de los factores individuales y del entorno influye en la evaluación de la situación y afecta en la toma de decisiones. Por último, en función de cómo se ha evaluado la situación, el individuo va a tomar una decisión sobre cómo responder, de forma agresiva o no. Por otro lado, están los procesos distales que se refieren a la influencia de los aspectos biológicos y del entorno sobre la personalidad.

Blair (1995) propone un modelo cognitivo para explicar la psicopatía basado en el Mecanismo de Inhibición de la Violencia (VIM). El VIM consiste en una inhibición conductual frente a señales no verbales de malestar percibidas en el otro y se activa en la persona que percibe esas señales, independientemente de que sea el agresor o no. El VIM no es el único mecanismo que controla el comportamiento, por tanto, el resultado final puede deberse a la activación de otros procesos. Aunque se active el VIM no tiene por qué inhibirse la conducta. La activación del VIM va a depender de la intensidad del estímulo. Este VIM va a permitir el desarrollo de emociones morales, como la culpa o la empatía, la inhibición de conductas violentas y la distinción entre las normas morales y convencionales. Las señales de malestar van a activar el VIM, lo que no solo supone una inhibición de la conducta, sino también una

respuesta emocional aversiva, como la culpa. Así, la activación del VIM va a suponer un refuerzo negativo cada vez que se dé una conducta violenta, disminuyendo por tanto la probabilidad de que se vuelva a dar una conducta de este tipo.

La ausencia del VIM puede deberse a un déficit fisiológico o a un déficit en las experiencias tempranas de socialización. Esta carencia se traduce en una falta de emociones morales y de empatía, así como en una ausencia de inhibición de los comportamientos agresivos, una vez iniciados. Al no activarse el VIM, la conducta agresiva no tiene un refuerzo negativo. La falta de empatía y de remordimientos, así como la agresividad con inicio temprano, características de la psicopatía, se asocian a la ausencia del VIM. Además, la carencia de VIM implica que el individuo no es capaz de distinguir una transgresión moral de una transgresión convencional. Sin embargo, la ausencia del VIM no implica el desarrollo de la psicopatía. También están en juego las funciones ejecutivas que tienen un papel en la inhibición de la conducta.

Wilkowski y Robinson (2010) proponen el Modelo Cognitivo Integrativo, para lo que describen tres procesos cognitivos que permiten establecer diferencias individuales con respecto a la ira y a la AR. Estos tres procesos son las interpretaciones hostiles, los procesos rumiativos y el control esforzado. En cuanto a las interpretaciones hostiles, parece que los sujetos con tendencia a la ira y a la AR interpretan, de forma automática, las situaciones o estímulos ambiguos como hostiles, lo que desencadena respuestas de ira y conductas agresivas. La ira media la relación entre las interpretaciones hostiles y el comportamiento agresivo. Los individuos con rasgos de ira tienden a hacer más interpretaciones hostiles, lo que los lleva a tener más respuestas de ira, así como una mayor AR. Los procesos rumiativos obedecen a procesos atencionales selectivos que refuerzan los pensamientos y emociones hostiles y consisten en la repetición persistente de esos pensamientos de forma que las repuestas de ira y de agresividad se intensifican y prolongan. Seguramente, la rumiación se debe a la dificultad de retirar la atención del estímulo hostil. El control esforzado es un proceso que inhibe las tendencias de ira y AR, permitiendo la regulación emocional del individuo. Este proceso permanece inactivo hasta que se da una situación específica y en las personas con rasgos de ira elevados no se activa este control esforzado. El control esforzado permite reevaluar las claves del contexto para inhibir la interpretación hostil, inhibe los procesos rumiativos e inhibe la tendencia a dar respuestas agresivas. Así, hay una correlación negativa entre el control esforzado y la tendencia hacia la ira y la AR.

Bases psicobiológicas de la agresividad

Factores anatomo-funcionales. En este apartado vamos a describir los factores anatomo-funcionales, relacionados con la corteza prefrontal, la amígdala, la ínsula, el hipocampo, el cerebelo, el córtex cingulado, el giro angular izquierdo, el cuerpo calloso, el hipotálamo, los ganglios basales, el giro fusiforme, el córtex motor, el núcleo caudado y la habénula.

La corteza prefrontal. La corteza prefrontal (CPF) es un área del cerebro que está implicada en procesos cognitivos, sociales, neurocomportamentales, de personalidad y neurofisiológicos (Alcázar-Córcoles et al.,2010; Calzada Reyes, 2007). Además, la CPF se encarga del control del comportamiento, de las funciones ejecutivas, la regulación emocional y cognitiva (Alcázar-Córcoles et al.,2010; Calzada Reyes, 2007; Dajas, 2010). La CPF permite regular las respuestas que damos en una situación concreta (Van Honk, Harmon-Jones, Morgan y Schutter, 2010). En relación con las conductas agresivas, la implicación de la CPF depende de que estas sean impulsivas o premeditadas. Así, en el caso de la AR, la CPF tiene una baja activación, mientras que en la agresividad premeditada su actividad es normal (Alcázar-Córcoles et al.,2010). La AR se asocia con una asimetría en el lóbulo frontal izquierdo, sobre todo en situaciones de provocación o amenaza (Van Honk et al., 2010).

La CPF es una estructura compleja, formada por las áreas ventromedial (CPFvm), orbitofrontal (CPFof), dorsolateral (CPFdl) y dorsomedial (CPFdm). La CPFvm está implicada en comportamientos adaptativos y en la toma de decisiones de naturaleza emocional (Alcázar-Córcoles et al.,2010). La CPFvm controla la actividad del sistema de respuesta a la amenaza aguda, compuesto por la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, de forma que una mayor activación de la CPFvm, reduce la activación de este sistema de amenaza y, por tanto, mitiga la respuesta AR (Blair, 2010; Blair, 2016). La CPFof tiene un papel importante en la impulsividad y la emoción (Alcázar-Córcoles et al.,2010); en concreto, la CPFof derecha parece estar implicada en las conductas sociales, la toma de decisiones, el procesamiento emocional y la personalidad (Yang y Raine, 2009). La CPFdl está implicada en procesos cognitivos superiores y autorreguladores, como las funciones ejecutivas (Calzada Reyes, 2007; Yang y Raine, 2009), específicamente la toma de decisiones y las acciones consecutivas (Alcázar-Córcoles et al.,2010). Además, Blair (2016) concreta que el papel de la CPFvm y la CPFof consiste en valorar los costes y beneficios de una respuesta en concreto, más que en inhibir la respuesta agresiva en sí. Por esta razón, las personas con lesiones en la CPFvm y la CPFof tienen mayor tendencia a dar respuestas de AR, ya que no tienen en cuenta las consecuencias de dicha respuesta. El metaanálisis realizado por

Yang y Raine (2009) muestra que en individuos asociales existe una disminución significativa del tamaño de la CPFof derecha, de la CPFdl izquierda y del córtex cingulado anterior (CCA) derecho, una estructura implicada en el control inhibitorio y en el procesamiento emocional.

A nivel funcional, la CPF está implicada en la inhibición de estructuras subcorticales, como la amígdala. Una disminución en la actividad de la CPF se asocia a la pérdida del control inhibitorio (Raine y Sanmartín, 2000). Se asocia una disfunción en la CPF con sujetos violentos (Bogerts, Schöne y Breitschuh, 2017). En el procesamiento de la ira y conductas agresivas hay una mayor activación de la CPF izquierda que de la derecha.

En una revisión de la literatura, Bogerts et al. (2017), destacan que, en sujetos encarcelados con psicopatía, la CPFof lateral se activa menos al realizar tareas que implican empatía. También se activa menos en estos sujetos el giro frontal inferior al realizar tareas sobre la teoría de la mente. Además, tienen una peor conectividad funcional entre la amígdala y la ínsula anterior. En sujetos con psicopatía se encuentra una menor activación del CPF medial. Según algunos autores se trata de la CPF medial izquierda, mientras que otros mencionan el CPFvm. Por otro lado, hay una mayor activación de la CPFdm, aunque hay menos volumen de materia gris en la CPF. Se encuentra una peor conectividad funcional entre el CPFof y el cerebelo en criminales encarcelados. Además, Gan et al. (2019) encuentran menos conectividad funcional entre la habénula y el CPFvl, así como una mayor funcionalidad de la habénula izquierda y de la CPFdl izquierda en hombres con niveles elevados de AR.

La amígdala. En el lóbulo temporal medial, hay que resaltar el papel de la amígdala como parte central del sistema límbico. Esta estructura está implicada en el reconocimiento de estímulos socialmente significativos, como las expresiones faciales (Bogerts et al., 2017) y la prosodia emocional (Calzada Reyes, 2007). Tiene un papel en la respuesta de miedo, en la integración de señales de estrés (Dajas, 2010), la regulación emocional y en el razonamiento moral (Bogerts et al., 2017). Además, está implicada en procesos de aprendizaje emocional, es decir que permite aprender de las consecuencias de la conducta, del castigo o del condicionamiento (Bogerts et al., 2017; Raine y Sanmartín, 2000; Rosell y Siever, 2015). Parece que la amígdala dorsal izquierda tiene un papel específico en los procesos de agresividad, aunque hay otros estudios que concluyen que la amígdala derecha también está implicada. Otros estudios indican que la amígdala medial está relacionada con la AR, mientras que la amígdala lateral está más vinculada a la AP (Bogerts et al., 2017). Según la revisión de la literatura que hacen Rosell y Siever (2015), se establece una correlación negativa entre el volumen de la amígdala y los rasgos de agresividad. Pardini, Raine, Erickson y Loeber (2014)

relacionan un menor volumen de la amígdala con la AP en adolescentes y jóvenes, mientras que en adultos se asocia también a un aumento de la AR. Además, se asocia un menor volumen de materia gris en la amígdala con mayores rasgos psicopáticos (Bogerts et al., 2017; Pardini et al., 2014). Los hombres que tienen la amígdala más pequeña, muestran niveles de agresividad y rasgos de psicopatía más marcados desde la infancia. Además, los hombres con menor volumen en la amígdala tienen más riesgo de tener conductas agresivas, violentas o rasgos psicopáticos. Sin embargo, no queda claro qué dimensiones de la psicopatía, como la impulsividad o un estilo de vida antisocial e inestable, se relacionan con una amígdala más pequeña (Pardini et al., 2014). En sujetos con psicopatía se encuentra una disminución del 30% en el núcleo basolateral, mientras que los núcleos central y lateral son entre un 10% y un 30% más grandes. Un menor volumen de la amígdala está asociado con mayores niveles de violencia y agresividad en general. En sujetos no psicóticos, la violencia se asocia exclusivamente a un menor volumen de la amígdala izquierda, aunque hay un estudio que indica un mayor volumen de la amígdala en criminales violentos (Bogerts et al., 2017). La agresividad patológica se asocia con mayor inestabilidad en la actividad de la amígdala (Rosell y Siever, 2015). En individuos violentos sin psicopatía se encuentra una mayor activación de la amígdala derecha y del hipocampo a la hora de resolver tareas de empatía, de la teoría de la mente, paradigmas de control cognitivo o dilemas morales, mientras que en sujetos con psicopatía se encuentra una menor activación de la amígdala (Bogerts et al., 2017).

La conexión entre la amígdala y áreas de la CPF, como la CPFvm y la CPFof, está dañada en sujetos con psicopatía (Bogerts et al., 2017). Motzkin, Newman, Kiehl y Koenigs (2011) realizaron un estudio con 27 hombres encarcelados, de los cuales 14 tenían psicopatía y 13 no. Asociaron puntuaciones en psicopatía con una menor integridad en la materia blanca del fascículo uncinado (FU) derecho. El FU es la principal vía de materia blanca que conecta la CPFvm con estructuras del lóbulo temporal anterior, entre las cuales se encuentra la amígdala. Además, constataron una reducción de la conectividad funcional entre la CPFvm anterior derecha y la amígdala en sujetos con psicopatía. La interacción entre estas estructuras juega un papel en la regulación emocional y en el comportamiento social. También encontraron una menor correlación entre la CPFvm anterior derecha con el precúneo y el córtex cingulado posterior (CCP) en sujetos con psicopatía.

La ínsula. La ínsula es un área implicada en el reconocimiento de emociones tanto propias como de los otros, además de estar involucrada en las experiencias emocionales y en la empatía (Alcázar-Córcoles et al., 2010; Bogerts et al., 2017). En concreto, en la parte posterior parecen

estar representados los componentes emocionales agudos y la capacidad de percibir el estado interno del organismo. Este área de la ínsula parece tener un menor volumen en hombres encarcelados por homicidio (Bogerts et al., 2017). La parte anterior parece estar implicada en procesos más abstractos (Emmerling et al., 2016). No parece estar claro qué hemisferio del córtex insular está afectado en los sujetos con psicopatía. Hay estudios que indican que el córtex insular izquierdo tiene un menor volumen en criminales violentos, mientras que otros indican que es el córtex insular derecho el que es más pequeño (Bogerts et al., 2017). Emmerling et al. (2016) estudiaron el papel del córtex insular a la hora de tomar represalias, consideradas como un tipo de AR. Para eso, utilizaron el *Taylor Aggression Paradigm* (TAP) en 15 estudiantes universitarios sin historial previo de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. El TAP se plantea como una competición en la que hay que reaccionar a unos estímulos que aparecen en una pantalla. El sujeto más rápido gana y el ganador tiene que dar *feedback* a su adversario, administrándole un estímulo aversivo, en este caso, un ruido al volumen que él considere. Durante el juego a los sujetos se les hicieron resonancias magnéticas funcionales para ver qué áreas estaban más activas durante la toma de represalias. Llegaron a la conclusión de que el córtex insular posterior está implicado en el procesamiento de emociones y desencadena sensaciones corporales intensas y tendencias a la acción inmediata. En concreto, el córtex insular posterior izquierdo está implicado en la toma de represalias. Al empatizar, la actividad de la ínsula de individuos encarcelados con puntuaciones altas de psicopatía aumenta. Hay una correlación positiva entre la capacidad afectiva e interpersonal de estos sujetos y la activación de la ínsula. En línea con esto, la actividad de la ínsula en sujetos con psicopatía aumenta si se les da la instrucción de empatizar con la persona que tienen delante (Bogerts et al., 2017).

El hipocampo. Otro área que también está asociada al comportamiento agresivo es el hipocampo, implicado en la regulación emocional y en el condicionamiento contextual al miedo (Calzada Reyes, 2007). El volumen de materia gris del hipocampo está negativamente correlacionado con la psicopatía y se encuentra un menor volumen de tejido en el hipocampo en hombres encarcelados por homicidio, con psicopatía y en pacientes violentos con esquizofrenia. En sujetos con psicopatía se encuentra una menor activación del hipocampo y un menor volumen del giro parahipocampal en criminales violentos (Bogerts et al., 2017).

El cerebelo. El cerebelo está implicado en la coordinación motriz extrapiramidal, en los aspectos motores de los actos impulsivos, en procesos cognitivos y emocionales, como la empatía, y en el juicio moral. Está conectado con otras áreas implicadas en la regulación

emocional, la agresividad y la toma de decisiones morales, como son la amígdala, el hipocampo y la CPF. Se encuentra un mayor volumen en la sustancia gris del cerebelo de criminales violentos comparados con sujetos no violentos. Sin embargo, en pacientes violentos con esquizofrenia se encuentra un menor volumen en la materia gris del cerebelo (Bogerts et al., 2017).

El córtex cingulado. En criminales violentos se han encontrado déficits funcionales del córtex cingulado. Se constata una menor activación del CCA derecho durante tareas cognitivas y emocionales (Bogerts et al., 2017). Además, en el metaanálisis de Yang y Raine (2009) se destaca que los sujetos antisociales tienen déficits funcionales en el CCA derecho, lo que dificulta el control inhibitorio y el procesamiento emocional. El CCP tiene una menor activación a la hora de tomar decisiones morales, pero su actividad aumenta tras presentar estímulos amenazantes. Hay una disminución de la conectividad funcional entre el CCA dorsal y la ínsula y entre la CPF medial y el CCP (Bogerts et al., 2017).

El giro angular izquierdo. El giro angular izquierdo es una estructura situada entre los lóbulos temporal, parietal y occipital. Se encarga de integrar la información que llega de estos lóbulos. Problemas en esta región se han asociado a problemas de lectura, cálculo y capacidad verbal, lo que puede predisponer al fracaso escolar y laboral, que a su vez puede incidir en las tasas de crimen y violencia. Hay estudios que indican una relación entre problemas de aprendizaje y delincuencia (Raine y Sanmartín, 2000). En el caso de asesinos, se encuentra una menor activación del giro angular izquierdo (Raine, 2018; Raine y Sanmartín, 2000).

El cuerpo calloso. El cuerpo calloso es la estructura que une los dos hemisferios. En el hemisferio derecho se generan las emociones disfóricas y el izquierdo se encarga de inhibirlas. En pacientes con el cuerpo calloso seccionado se constata una mayor dificultad para expresar emociones y no tienen en cuenta las consecuencias a largo plazo de su conducta (Raine y Sanmartín, 2000). Esta estructura parece tener un funcionamiento pobre en grupos de asesinos (Raine, 2018; Raine y Sanmartín, 2000).

Otras estructuras. Hay células del hipotálamo medial que parecen estar relacionadas con la AR, mientras que el hipotálamo lateral parece estar vinculado a la AP. Estas células del hipotálamo lateral se activan en situaciones amenazantes (Bogerts et al., 2017).

En cuanto a los ganglios basales hay resultados contradictorios. Se encuentra tanto una disminución como un aumento del volumen de materia gris en el núcleo caudado, el putamen, el pallidum y el núcleo accumbens en sujetos violentos, impulsivos o buscadores de sensaciones (Bogerts et al., 2017).

En criminales hay una disminución en la actividad del giro fusiforme. En sujetos encarcelados con psicopatía este déficit se da a nivel bilateral mientras que en hombres encarcelados por violencia doméstica se da sólo en el hemisferio izquierdo (Bogerts et al., 2017).

El córtex motor y el núcleo caudado median la AP, como si fuese una respuesta motora más (Blair, 2010).

Neuroquímica. En cuanto a los sistemas neurotransmisores implicados en el comportamiento agresivo parece que juegan un papel importante la serotonina, la dopamina (Alcázar-Corcoles et al., 2010) y la noradrenalina (Calzada-Reyes, 2007; Dajas, 2010).

Serotonina. La serotonina (5-HT) está implicada en la regulación del estado de ánimo, de la cognición y del comportamiento social (Kästner et al., 2019). La 5-HT también tiene un papel en el comportamiento agresivo. Parece que hay una relación entre una actividad baja del sistema serotoninérgico y la AR (Alcázar-Córcoles et al., 2010; Rossell y Siever, 2015; Volavka, Bilder y Nolan, 2004). La 5-HT inhibe la AR (Ramírez, 2006). Hay estudios que también asocian una baja función serotoninérgica con la AP (Van Honk et al., 2010). De hecho, la fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de la 5-HT, parece disminuir los niveles de agresividad en pacientes con trastornos de la personalidad (Rossell y Siever, 2015). Kästner et al. (2019) caracterizaron el efecto de la 5-HT en el comportamiento social espontáneo comparando ratones hembra *knock-out (ko)* de triptófano hidroxilasa 2 (*Tph2*), que no sintetizan 5-HT, con ratones *wildtype*, con una expresión normal del gen *Tph2*. La muestra estaba compuesta por 40 ratones *ko* y 40 ratones *wildtype*. Se emparejaron de forma aleatoria en un terrario, de forma que podía haber combinaciones de ratones *ko*, ratones *wildtype* o uno de cada. Observaron que los ratones *ko Tph2* atacaban, perseguían y se peleaban más con sus parejas y tenían tasas de agresividad más altas. Estas conductas agresivas perduraban una vez fuera de los terrarios, es decir, que seguramente correspondían a una agresividad generalizada y no estuviesen ligadas al hecho de convivir con un intruso. El genotipo de la pareja también influía en las tasas de agresividad expresadas. Las peleas eran más frecuentes entre parejas *ko* que entre parejas mixtas, y en el caso de parejas *wildtype* no se daban peleas. Los ratones *ko*, a

pesar de ser los más agresivos, eran los que más conductas de huida y evitación mostraban, sobre todo frente a otros ratones *ko*. Estas conductas pueden explicarse como un déficit en la inhibición conductual y un aumento de la impulsividad, implicado tanto en la agresividad ofensiva como defensiva.

Una dieta pobre en triptófano, precursor de la 5-HT, disminuye los niveles de 5-HT y se asocia con mayores niveles de agresividad. Además, bajas dosis de triptófano se asocian con una menor actividad en la CPFof derecha durante la inhibición de una respuesta motora, una menor actividad insular a la hora de determinar la severidad de una respuesta agresiva y una modulación de la conectividad entre la amígdala y las regiones prefrontales, sobre todo a la hora de procesar expresiones de ira (Rosell y Siever, 2015). Los mecanismos a través de los cuales la 5-HT media la conducta agresiva están relacionados con áreas cerebrales como la amígdala, la CPFvm o el cuerpo estriado (Rosell y Siever, 2015).

Dopamina. Parece haber hiperactividad dopaminérgica en las regiones cerebrales relacionadas con la motivación y el procesamiento de refuerzos en sujetos agresivos y dificultades para posponer gratificaciones (Alcázar-Córcoles et al., 2010; Rosell y Siever, 2015). Además, la dopamina (DA) está implicada en la toma de decisiones y en procesos cognitivos superiores (Rosell y Siever, 2015). En su revisión, Rosell y Siever (2015) encuentran resultados contradictorios con respecto al papel del sistema dopaminérgico. Por un lado, encuentran una correlación negativa entre la frecuencia de las respuestas agresivas y la síntesis de DA en el mesencéfalo y el cuerpo estriado, así como con el almacenamiento de DA en el mesencéfalo. Por otro lado, encuentran una correlación positiva entre la liberación presináptica de DA y el componente impulsivo antisocial del *Psychopathic Personality Inventory*, es decir una correlación positiva entre liberación presináptica de DA y AR.

Noradrenalina. El papel de la noradrenalina (NA) en la agresividad parece ser muy limitado. La NA se encarga de aumentar la vigilancia y el estado de alerta del individuo (Calzada Reyes, 2007; Haller, Makara y Kruk, 1998), disminuir el dolor y aumentar la memoria (Dajas, 2010; Haller et al., 1998). La NA está asociada con las respuestas de enfado y forma parte del sistema de lucha y huida (Ramírez, 2006). Las vías noradrenérgicas que conectan la amígdala con la CPF constituyen un sistema de alarma activador de la respuesta agresiva (Dajas, 2010). Una activación moderada del sistema noradrenérgico estimula la agresividad, mientras que una activación elevada disminuye la preparación a la lucha. Esto hace que el animal ataque o se retraiga en función de la intensidad de la amenaza (Haller et al., 1998).

Hormonas. En este apartado vamos a estudiar la función que tienen diferentes hormonas, como la testosterona, el cortisol, la hormona antidiurética y la oxitocina.

Ejes hipotálamo-hipófiso-gonadal e hipotálamo-hipófiso-adrenal. El eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) está implicado en los sistemas reproductivos e inmunes. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropina, que llega a la hipófisis y estimula la secreción de hormona luteinizante y hormona folículo estimulante. Estas hormonas llegan a las gónadas donde estimulan la secreción de testosterona (Terburg, Morgan y van Honk, 2009). Los niveles de testosterona correlacionan de forma positiva con el comportamiento agresivo, en particular con la AR, tanto en hombres como en mujeres (Van Honk et al., 2010). Los niños que están expuestos a niveles altos de testosterona son menos empáticos y más agresivos. Además, un exceso de testosterona en etapas prenatales puede afectar a las mujeres ya que pueden desarrollar hiperplasia suprarrenal congénita, una enfermedad genética que puede resultar en una menor empatía y mayor agresividad (Golding y Fitzgerald, 2019).

El eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) se activa en situaciones estresantes. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y hormona antidiurética (AVP), que llegan a la hipófisis donde se secreta adrenocorticotropina. Esta hormona desencadena la producción de glucocorticoides, entre los que se encuentra el cortisol, en la corteza de la glándula adrenal (Terburg et al., 2009). Hay una relación entre el cortisol y la agresión social. En sujetos con niveles elevados de activación conductual, problemas de socialización y tendencias agresivas antisociales se constatan niveles bajos de cortisol. Es decir, que niveles bajos de cortisol predisponen a la agresividad, mientras que niveles elevados de cortisol predisponen al miedo, como en el caso de pacientes ansiosos y depresivos. El cortisol facilita la expresión génica de la CRH en la amígdala, aumentando los estados de miedo, la sensibilidad al castigo y la inhibición conductual (Van Honk et al., 2010).

Terburg et al. (2009) dan una explicación de la psicopatía basada en la *triple imbalance hypothesis* (TIH). El primer desequilibrio se da entre los ejes HHA y HHG, que están implicados en el equilibrio entre el sistema de inhibición conductual y el sistema de aproximación conductual. Estos dos ejes tienen propiedades antagónicas, es decir, que se inhiben mutuamente. La testosterona inhibe la actividad del hipotálamo en el eje HHA y disminuye la AVP. El cortisol inhibe el eje HHG a todos sus niveles. Es decir, que este equilibrio está ligado a la actividad del hipotálamo, por la secreción de hormonas y la

implicación de los ejes HHA y HHG, y a la actividad de la amígdala, ya que el cortisol facilita la expresión génica de CRH en la amígdala.

El segundo desequilibrio se encuentra en un circuito que permite percibir expresiones faciales de miedo y que está compuesto por la amígdala, el hipotálamo y las proyecciones hacia la CPFof del tronco encefálico. La comunicación entre estas áreas es necesaria para percibir la emoción de forma consciente y dar una respuesta cognitiva ya sea de aproximación o de inhibición. Esta conexión entre áreas está mediada por la testosterona. Hay una correlación negativa entre los niveles de testosterona y la comunicación, el reconocimiento de expresiones amenazantes y la inhibición conductual. En cuanto al cortisol se encuentra una correlación positiva con los procesos de comunicación, el reconocimiento y la inhibición conductual.

Por último, hay un tercer desequilibrio relacionado con una ratio testosterona/cortisol elevada que lleva a experimentar el miedo de forma menos consciente, a nivel cortical, y que se asocia con una menor activación de la CPF derecha. Esto se traduce en una mayor atención a señales que pueden evocar ira o confrontación, una mayor motivación para enfrentarse a la amenaza, una menor inhibición de la tendencia agresiva a nivel cognitivo, más errores en la percepción de expresiones faciales de desprecio y dominancia y una menor experiencia de miedo. Así, estos desequilibrios implican una baja capacidad empática, niveles más bajos de estrés y miedo y una tendencia al comportamiento agresivo.

Este modelo explica la AP de la psicopatía, aunque no deja de lado la influencia del desequilibrio en la proporción de testosterona y cortisol que puede afectar al comportamiento agresivo general. Este desequilibrio también influye en la comunicación entre la corteza y estructuras subcorticales, disminuyendo el control de la corteza sobre las estructuras que regulan las respuestas agresivas (Van Honk et al., 2010).

La hormona antidiurética y la oxitocina. La AVP y la oxitocina juegan un papel en el comportamiento agresivo. Tan et al. (2019), encuentran que tras la administración de oxitocina y AVP los niveles de agresividad debidos al aislamiento social disminuyen, ya que estas hormonas están implicadas en el procesamiento de estímulos sociales que permiten el reconocimiento individual (Pedersen, 2004).

La AVP no solo tiene un papel en los sistemas cardiovascular y renal, sino que una serie de estudios han destacado su papel como neuromodulador del sistema nervioso central, regulando una serie de comportamientos sociales como la conducta agresiva. La administración de AVP en el hipotálamo y en la amígdala aumenta los niveles de agresividad (Rosell y Siever, 2015).

La oxitocina está implicada en una serie de procesos fisiológicos, en la regulación de las respuestas al estrés y del comportamiento social y agresivo (Samuni, Preis, Deschner, Wittig y Corckford, 2019; Tan et al., 2019). La oxitocina juega un papel en la agresividad entre machos tanto en animales como en humanos (Wang et al., 2013). La administración a nivel periférico de oxitocina y AVP reduce los niveles de agresividad, aumenta el aseo, la aproximación y el contacto social en ratones socialmente aislados (Tan et al., 2019).

Factores genéticos. Parece que los factores genéticos tienen bastante peso en la agresividad, especialmente en la agresividad más violenta. Hay estudios que indican que el peso de la carga genética es del 50% (Bogerts et al., 2017; Raine, 2018). Tuvblad, Raine, Zheng y Baker (2009) llevaron a cabo un estudio con gemelos en el que encontraron que la carga genética explica aproximadamente el 48% de la manifestación del fenotipo agresivo para la AR, mientras que el entorno compartido explica un 11% que no es significativo, y el otro 41% se explica por factores ajenos al entorno compartido. En cuanto a la AP, la carga genética explica un 85% de la manifestación del fenotipo agresivo y el 15% restante se debe a factores ajenos al entorno compartido.

Monoamino oxidasa A. A nivel de genética molecular, cabe destacar la influencia de los polimorfismos de la monoamino oxidasa A (MAO-A). La MAO-A es un enzima que cataboliza catecolaminas, particularmente la 5-HT y la NA (Volavka et al., 2004). Los niveles de expresión de la MAO-A influyen en la violencia en hombres y en la agresividad en mujeres (Raine, 2018). La expresión baja de MAO-A está asociada a niveles más altos de agresividad (Raine, 2018; Volavka et al., 2004). La interacción entre la expresión baja de MAO-A, más frecuente en varones, y experiencias traumáticas en la infancia, como abuso o negligencia, se relacionan con conductas agresivas y antisociales (Bogerts et al., 2017; Golding y Fitzgerald, 2019; Volavka et al., 2004). En relación con esto, se ha descrito que la administración de testosterona a hombres con un polimorfismo en el gen de la MAO-A influye en las respuestas neurales frente a situaciones de provocación (Wagels et al., 2019). Los hombres con niveles bajos de MAO-A tienen mayores niveles de AR (Ramírez, 2006).

Catecol-O-metiltransferasa. En relación con la catecol-O-metiltransferasa (COMT), otro enzima implicado en el catabolismo de las catecolaminas, se ha descrito la implicación del polimorfismo Val158Met en la agresividad. El alelo Met158 implica una baja expresión de la COMT, lo que disminuye el catabolismo de la DA y la NA y se asocia con conductas agresivas

en pacientes con trastornos mentales, además de aumentar el riesgo de agresividad en hombres con esquizofrenia (Rosell y Siever, 2015; Volavka et al., 2004). Por otro lado, parece que la homocigosis en el alelo Val158, que implica una expresión de la COMT entre tres y cuatro veces mayor con respecto a la homocigosis Met158, tiene un papel en la disminución de la respuesta agresiva (Volavka et al., 2004) en pacientes con trastorno bipolar que han sufrido abuso sexual infantil (Wagner et al., 2010). Menores tasas de DA y NA están asociadas a una menor agresividad rasgo en pacientes de estas características. Sin embargo, se ha encontrado que en mujeres con esquizofrenia la homocigosis Val158 aumenta los niveles de agresividad (Volavka et al., 2004). No todos los estudios sobre el polimorfismo Val158Met asocian una baja expresión de la COMT conductas agresivas (Rosell y Siever, 2015; Volavka et al., 2004). No obstante, parece que otras variantes de la COMT están involucradas en individuos con trastorno antisocial de la personalidad (TAP), pacientes con trastorno de personalidad agresiva y niños (Rosell y Siever, 2015).

Polimorfismo 7-repeat del receptor de dopamina D4. Los portadores del alelo D4 7R tienen mayores niveles de agresividad, en concreto agresividad física. Este polimorfismo puede estar asociado a la AP. Un estudio indica que la interacción entre niveles elevados de estrés prenatal y el polimorfismo D4 7R está asociada a mayores niveles de agresividad rasgo en la adultez, mientras que si estos factores no interactúan no se encuentra dicho efecto (Rosell y Siever, 2015).

Síndrome 47,XYY. Los chicos con el síndrome 47, XYY, o síndrome del súper-macho genético, tienen más problemas de pensamiento y atención, problemas conductuales, como conductas externalizantes, comportamiento agresivo y síntomas de hiperactividad e impulsividad con más frecuencia (Ross et al., 2012). La tasa de trisomía XYY en varones delincuentes encarcelados en un hospital de máxima seguridad es superior a la de la población general (Arostegui Moreno, 2008).

Influencias de las experiencias tempranas y el desarrollo.

Personas que no tienen problemas conductuales pueden volverse agresivas dependiendo de las condiciones del contexto, es decir que no solo influyen factores biológicos (Bogerts et al., 2017). Entre los factores de riesgo para el desarrollo de comportamientos agresivos y conductas violentas encontramos la negligencia y el maltrato tempranos por parte de los cuidadores (Bogerts et al., 2017; Fagan, 2019; Golding y Fitzgerald, 2019; Pedersen, 2004), la ausencia

de la figura paterna, el desarrollo en una familia monoparental y la exposición a la violencia tanto en la familia como en el entorno cercano (Golding y Fitzgerald, 2019). Fagan (2019) encuentra que los niños con cuidadores deprimidos presentan conductas agresivas en mayor frecuencia durante la adolescencia. Cómo se relacionan los individuos con su entorno viene condicionado por las experiencias interpersonales tempranas, sobre todo con la figura de referencia (Golding y Fitzgerald, 2019). Los modelos operativos internos, que permiten identificar los estados mentales propios y los de los demás, así como la regulación emocional, dependen de estas relaciones tempranas con los cuidadores, la presencia de una figura paterna estable, una rutina de juego activo y la disponibilidad emocional de los cuidadores (Golding y Fitzgerald, 2019). Los niños que alegan haber sufrido maltrato al menos una vez antes de los 10 años tienen mayores tasas de agresividad a los 12 años (Fagan, 2019). Estas experiencias de abuso o negligencia impiden percibir a los demás de forma adecuada (Golding y Fitzgerald, 2019) e influyen en el adecuado desarrollo de sistemas de apego (Pedersen, 2004). La calidad en una relación cercana, cálida y cariñosa con los progenitores modula el impacto de haber sufrido maltrato en la infancia. Una peor relación con la madre supone que el maltrato sufrido en la infancia tenga mayores repercusiones, mientras que si la relación con la madre es sólida el impacto es mínimo (Fagan, 2019).

Estas experiencias de abuso, un estilo educativo opresivo o la ausencia de atención emocional por parte de los padres suelen ser características comunes de los criminales agresivos y modulan regiones cerebrales como la amígdala o el hipocampo (Bogerts et al., 2017). Los niños son más vulnerables que las niñas ya que su desarrollo cerebral es más lento. Además, en hombres se destaca una menor frecuencia cardíaca asociada con el comportamiento antisocial, genes específicos y una mayor exposición prenatal a la testosterona (Golding y Fitzgerald, 2019). Experiencias como el abandono o el abuso pueden interferir con el desarrollo del hemisferio derecho y exponerlo a niveles alterados de testosterona y cortisol, manteniendo los déficits en la maduración del sistema límbico y del eje HHA. Los déficits estructurales se reactivan en la adolescencia, una etapa principal en la remodelación de los circuitos límbicos y corticales (Golding y Fitzgerald, 2019). Se encuentra una correlación entre experiencias de abuso infantil y AR en mujeres con trastorno bipolar, así como con el desarrollo de conductas agresivas y TAP (Wagner et al., 2010).

Discusión

En este trabajo se ha abordado una revisión del papel que juegan los factores anátomo-funcionales, neuroquímicos, neuroendocrinos, genéticos y del desarrollo en la agresividad, con el objetivo de diferenciar qué factores subyacen a la AR y cuáles a la AP.

No todos los estudios consultados abordan el problema de la AR o la AP específicamente; algunos estudian la agresividad sin distinguir la tipología, y otros analizan trastornos como la psicopatía o el TAP, que cursan con los dos tipos de agresividad (Blair, 2001), aunque en el caso de la psicopatía parece que la de tipo proactivo es la predominante (Blair, 2001; Bogerts et al., 2017; Glenn y Raine, 2009). Como el TAP y la psicopatía presentan los dos tipos de agresividad, surge la pregunta de qué implicaciones puede tener esta circunstancia a nivel neurológico. A nivel anátomo-funcional, lo más estudiado es la psicopatía y, en general, hay muchos más estudios sobre la AR que sobre la AP, ya que ésta seguramente se estudie de forma indirecta a través del estudio de la psicopatía.

Factores anátomo-funcionales

La descripción de los factores anátomo-funcionales implicados en la AP es muy limitada. Como la psicopatía se caracteriza por una predominancia de la AP, vamos a hacer una diferenciación de los factores que subyacen a la AR, al TAP y a la psicopatía, que va a incluir los factores implicados en la AP.

Estructuras implicadas en dos o más tipologías de agresividad. Como se refleja en la Tabla 1, algunas estructuras están implicadas en dos o más tipologías de agresividad. Es el caso de la CPFvm, que está implicada en la AR (Blair, 2010; Blair, 2016) y en la psicopatía (Bogerts et al., 2017), y de la CPFof, que además de estar implicada en la AR (Alcázar-Córcoles et al., 2010; Blair, 2016) y en la psicopatía (Bogerts et al., 2017: CPFof lateral), participa en el TAP (Yang y Raine, 2009). Es destacable que en la AR y en la psicopatía hay un menor volumen de la amígdala, que afecta a adolescentes, jóvenes y adultos, aunque en la psicopatía no se encuentra afectación de la amígdala en adolescentes (Pardini et al., 2014). Por último, la corteza insular también está implicada en la AR (Emmerling et al., 2016) y en la psicopatía (Bogerts et al., 2017). La implicación de todas estas estructuras en la AR sugiere su implicación en los componentes agresivos reactivos de la psicopatía y del TAP. En particular, la CPFvm, la corteza insular y la amígdala estarían implicadas en el componente reactivo de la psicopatía, mientras que la CPFof estaría implicada en el componente reactivo tanto de la psicopatía como del TAP. Llama la atención que no haya implicación de la amígdala en el TAP, ya que, al estar

implicada en la regulación emocional y el razonamiento moral, cabría esperar que en el TAP tuviese un funcionamiento deficitario.

Tabla 1.

Factores anatómo-funcionales implicados en la AR, la AP, la psicopatía y el TAP.

Estructura	AR	Psicopatía	TAP
Amígdala	↓ volumen en adolescentes, jóvenes y adultos	↓ activación, ↓ volumen materia gris en jóvenes y adultos	
Amígdala derecha		↓ activación de la amígdala	
Amígdala lateral		AP	
Amígdala medial	X		
CCA derecho			↓ tamaño Déficit funcional
Cerebelo	Aspectos motores		
Córtex insular	Represalias	No está claro qué parte está afectada	
Córtex insular posterior izquierdo	Represalias		
Córtex motor		AP	
CPF	↓ activación	Activación normal en AP ↓ volumen de materia gris	
CPFdm		↑ activación	
CPFdl izquierda			↓ tamaño
CPF medial izquierda		↓ activación	
CPFof	X	X	X
CPFof derecha			↓ tamaño
CPFof lateral		↓ activación en tareas que implican empatía	
CPFvl	↓ conectividad funcional con la habénula		
CPFvm	X	↓ activación	
CPFvm anterior derecha		↓ conectividad con amígdala, precúneo, CCP	
Fascículo uncinado		↓ integridad de la materia blanca	
Ganglios basales	↑; ↓ volumen materia gris		
Giro frontal inferior		AP	
Giro fusiforme		Déficit bilateral	
Hipocampo		↓ volumen de materia gris ↓ activación	
Hipotálamo lateral		AP	
Hipotálamo medial	X		
Ínsula		↑ activación en empatía.	
Ínsula anterior		Peor conectividad funcional con amígdala.	
Núcleo basolateral		↓ 30%	
Núcleos central y lateral		↑ 10-30%	

X: estructura implicada, pero la literatura no refleja cómo.

Estructuras implicadas en la agresividad general. En cuanto a las estructuras implicadas en la agresividad, sin especificación de la tipología, parece haber discrepancias en referencia a la amígdala dorsal. Unos autores señalan que es la amígdala dorsal izquierda la que tiene un papel específico en procesos de agresividad, mientras que otros dicen que la derecha también está implicada (Bogerts et al., 2017).

Estructuras implicadas en la agresividad reactiva. En relación con las estructuras implicadas en la AR, se describe un mayor volumen en la sustancia gris del cerebelo en criminales violentos (Bogerts et al., 2017). Un mayor volumen del cerebelo podría justificar una mayor impulsividad. Sin embargo, cabría esperar una correlación positiva entre el volumen del cerebelo y los niveles empatía y de juicio moral, al estar implicado en estos procesos, así como con los niveles de regulación emocional, al estar conectado con estructuras implicadas en dicho proceso. Habría que estudiar los niveles de activación del cerebelo en criminales violentos.

Por otro lado, se ha descrito la implicación del hipotálamo medial, pero no se especifica cuál es su función (Bogerts et al., 2017). El hipotálamo forma parte del sistema de respuesta a la amenaza (Blair, 2010; Blair, 2016). Puede que la parte medial no esté implicada en este sistema de respuesta a la amenaza, pero de estar implicada sería esperable una menor activación o un déficit funcional.

Por último, como se refleja en la Tabla 1, hay resultados contradictorios respecto al volumen de materia gris de los ganglios basales. Hay estudios que encuentran un mayor volumen en sujetos violentos, impulsivos o buscadores de sensaciones, mientras que otros encuentran un menor volumen (Bogerts et al., 2017). Estos resultados contradictorios pueden deberse a diferencias metodológica, o a diferencias en la muestra de sujetos estudiada.

Estructuras implicadas en la psicopatía. Respecto a las estructuras implicadas en la psicopatía, como se refleja en la Tabla 1, se encuentra una menor activación de la CPF medial. Algunos autores localizan este defecto en la CPF medial izquierda y otros hablan de la CPFvm (Bogerts et al., 2017). Esta discrepancia en los resultados puede deberse a diferencias metodológicas. Si es la CPFvm la que está implicada, al controlar la actividad del sistema de respuesta a la amenaza (Blair, 2010; Blair, 2016), podría relacionarse con el componente reactivo de la psicopatía. Una menor activación de la CPFvm aumenta la activación del sistema de respuesta a la amenaza, aumentando así la AR (Blair, 2010; Blair, 2016).

Por otro lado, en individuos con psicopatía se encuentra una menor activación de la amígdala y un volumen un 30% menor en el núcleo basolateral en comparación con sujetos sin psicopatía (Tabla 1). Sin embargo, llama la atención, que en el caso de los núcleos central y lateral se observa un volumen entre un 10% y un 30% superior (Bogerts et al., 2017). Estos datos sugieren que los núcleos central y lateral de la amígdala podrían estar conectados con áreas implicadas en respuestas agresivas o impulsivas, aunque en la literatura revisada no aparece nada en este sentido

Además, no parece estar claro qué hemisferio del córtex insular está afectado en los sujetos con psicopatía (Tabla 1). Hay estudios que indican que el córtex insular izquierdo tiene un menor volumen en criminales violentos, mientras que otros indican que es el córtex insular derecho el más pequeño (Bogerts et al., 2017). En general, no parece que haya predominancia de un hemisferio sobre el otro, o un déficit en uno de los hemisferios asociados a un tipo de agresividad específico, ya que ambos están involucrados en las dos tipologías de agresividad.

Para terminar, llama la atención que Motzkin et al. (2011) hablen de psicopatía con ansiedad. Según la TIH, los sujetos con psicopatía, cuya amígdala tiene menores niveles de activación (Bogerts et al., 2017) y un volumen más pequeño (Bogerts et al., 2017; Pardini et al., 2014), tienen niveles más bajos de ansiedad y miedo (Terburg et al., 2009). Además, en sujetos con psicopatía se encuentra un menor volumen de materia gris y una menor activación del hipocampo (Bogerts et al., 2017), que está implicado en el condicionamiento contextual al miedo (Calzada Reyes, 2007). Teniendo en cuenta esto, es improbable que la psicopatía pueda cursar con la ansiedad, ya que muchas estructuras involucradas en las respuestas de ansiedad o miedo son disfuncionales en los sujetos con psicopatía.

Neurotransmisores

Tabla 2.

Factores neuroquímicos de la AR, de la AP, de la psicopatía y del TAP.

Neurotransmisores	AR	Psicopatía	TAP
5-HT	↓ secreción	↓ secreción; AP	
DA	↑	↑AR	↑AR
NA	↑ moderado		

La 5-HT tiene el mismo papel en la AR (Ramírez, 2006) y en la AP (Van Honk et al., 2010). En ambas se encuentra una actividad baja, lo que implica un déficit en la inhibición conductual. Es el único neurotransmisor que está implicado en la AR y en la AP (Tabla 2).

En cuanto a la DA parece haber resultados contradictorios. Hay estudios que concluyen que una menor síntesis de DA implica una mayor frecuencia de respuestas agresivas, mientras que otros estudios indican que se encuentra una mayor liberación de DA en sujetos con rasgos impulsivos antisociales (Rosell y Siever, 2015). En individuos agresivos que tienen dificultad en posponer gratificaciones, se encuentra una mayor actividad del sistema dopaminérgico en las estructuras implicadas en el procesamiento de refuerzos (Alcázar-Córcoles et al., 2010; Rosell y Siever, 2015). Si la gratificación para estos sujetos está en la respuesta agresiva, al permitirles obtener lo quieren o regularse emocionalmente, al tener dificultades en posponer gratificaciones, darán esa respuesta agresiva. Por tanto, se podría decir que seguramente la correlación entre DA y conductas agresivas sea positiva. Así, la DA está relacionada con la impulsividad y la AR en la psicopatía y en el TAP (Tabla 2).

En cuanto a la NA, es el neurotransmisor cuya implicación en la agresividad está menos descrita. El sistema noradrenérgico está asociado con las respuestas de enfado, pertenece al sistema de lucha y huida (Ramírez, 2006) y constituye un sistema de alarma que lleva a dar una respuesta agresiva (Dajas, 2010). Por tanto, podría decirse que la NA está implicada en la AR. Además, parece que es el único neurotransmisor implicado exclusivamente en un tipo de agresividad.

Como se puede observar en la Tabla 2, parece haber una mayor implicación neuroquímica en la AR.

Hormonas

La AVP es la hormona cuya implicación en la agresividad es más contradictoria. La AVP, cuya síntesis a nivel hipotalámico es inhibida por la testosterona, estimula la producción de cortisol, aumentando por lo tanto los niveles de miedo, la sensibilidad al castigo y la inhibición conductual, además de disminuir la tendencia agresiva antisocial (Terburg et al., 2009; Tan et al., 2019). Sin embargo, una revisión de la literatura encuentra que la administración directa de AVP en el hipotálamo se relaciona con niveles altos de agresividad (Rosell y Siever, 2015). Esta aparente contradicción podría deberse a que la propia AVP administrada en el hipotálamo podría inhibir el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y por lo tanto aumentar los niveles de testosterona. También es interesante el hecho de que la AVP administrada en la amígdala aumente los niveles de agresividad (Rosell y Siever, 2015).

Genética

Como se refleja en la Tabla 3, la AR tiene una carga genética del 48%, mientras que la AP tiene una carga genética del 85% (Tuvblad et al., 2009). Esto puede tener diversas implicaciones a la hora de desarrollar un tratamiento. La AP, más peligrosa, por ser muy difícil de anticipar, al tener un mayor sustento biológico, seguramente sea más difícil de modificar, mientras que la AR, al estar más influida por el entorno, debería ser más fácil de prevenir y tratar, quizá con técnicas de modificación de conducta, en el caso de que los procesos de aprendizaje no estén alterados.

Tabla 3.

Factores genéticos de la AR, de la AP, de la psicopatía y del TAP.

Genética	AR	AP	TAP
Carga genética	48%	85%	
MAO-A	↓ expresión	↓ expresión si interacción con experiencias traumáticas en la infancia	
COMT			X
D47R		X	
Síndrome 47,XYY	Impulsividad		

X: polimorfismo implicado, pero la literatura no refleja cómo.

Así como el papel de las catecolaminas no parece estar muy descrito en la literatura, sí parece haber más estudios sobre el papel que juegan la MAO-A y la COMT en la agresividad, en particular en el TAP. Menores niveles de MAO-A y COMT suponen mayores niveles de DA y NA, es decir que implica mayores niveles de agresividad. Sin embargo, menores niveles de MAO-A y de COMT también suponen mayores niveles de 5-HT. Al haber una correlación negativa entre los niveles de 5-HT y de agresividad (Alcázar-Córcoles *et al.*, 2010; Rossell y Siever, 2015; Volavka, Bilder y Nolan, 2004), podrían esperarse menores tasas de conductas agresivas. Además, la MAO-A está particularmente vinculada a la NA y al 5-HT (Volavka et al., 2004).

El polimorfismo Val158Met solo afecta a la DA y NA (Rosell y Siever, 2015; Volavka et al., 2004), pero hay otros polimorfismos de la COMT implicados en la agresividad (Rosell y Siever, 2015), que puede que afecten a la secreción de 5-HT.

Así como en el estudio de los neurotransmisores no parece que se haya estudiado mucho la NA, en los estudios de genética se constata que tiene un papel importante en la agresividad.

Tanto la MAO-A (Volavka et al., 2004), como el polimorfismo Val158Met de la COMT (Rosell y Siever, 2015; Volavka et al., 2004) afectan los niveles de NA.

Factores del desarrollo

En cuanto a los factores del desarrollo, el abuso infantil parece estar específicamente relacionado con la AR en mujeres con trastorno bipolar y con la AR en personas con TAP (Wagner et al., 2010). El resto de variables del desarrollo como el maltrato, la negligencia (Bogerts et al., 2017; Fagan, 2019; Golding y Fitzgerald, 2019; Pedersen, 2004), la ausencia de una figura paterna, una familia monoparental, la exposición a la violencia (Golding y Fitzgerald, 2019), tener cuidadores deprimidos (Fagan, 2019), un estilo educativo opresivo, ausencia de atención emocional (Bogerts et al., 2017) o el abandono (Golding y Fitzgerald, 2019) están relacionadas con el desarrollo de conductas agresivas, pero no se especifica qué tipo. De estos factores los que se encuentran con más frecuencia son experiencias tempranas de maltrato y negligencia (Bogerts et al., 2017; Fagan, 2019; Golding y Fitzgerald, 2019; Pedersen, 2004).

Limitaciones

Las limitaciones de este trabajo son varias. Por un lado, solo se ha usado la base datos PubMed, lo que puede haber limitado el acceso a ciertos artículos. Por otro lado, no se han encontrado muchos estudios sobre la agresividad proactiva ni sobre el papel de la noradrenalina en la agresividad, por lo que algunas de las referencias consultadas no son muy recientes.

Conclusión

En la descripción de las conductas agresivas destaca el papel de la CPF y la amígdala, al estar implicadas en la AR, la psicopatía y el TAP. En cuanto a los neurotransmisores se encuentran bajos niveles de 5-HT tanto en la AR como en la AP y parece haber contradicciones respecto al papel de la DA en la agresividad. A nivel genético se constata una mayor transmisión genética de la AP en comparación con la AR y se destaca el papel de los polimorfismos de la MAO-A y la COMT en el TAP. Entre los factores psicosociales destacan principalmente las experiencias tempranas de negligencia y maltrato como factores de riesgo para desarrollar conductas agresivas y el abuso infantil se relaciona con el TAP y la AR.

Referencias

- Alcázar-Córcoles, M. A., Verdejo-García, A., Bouso-Saiz, J. C., & Bezos-Saldaña, L. (2010). Neuropsicología de la agresión impulsiva. *Revista de Neurología*, *50*(5), 291-299. doi:10.33588/rn.5005.2009316
- Allen, J.J., Anderson, C. A., & Bushman, B. J. (2018). The General Aggression Model. *Current Opinion in Psychology*, *19*, 75-80. doi: 10.1016/j.copsyc.2017.03.034
- Arostegui Moreno, J. (2008). La biología humana y la conducta criminal. *Archivos de Criminología, Criminalística y Seguridad Privada*, *1*, 1-12.
- Blair, R. J. R. (1995). A cognitive developmental approach to morality: investigating the psychopath. *Cognition*, *57*(1), 1-29. doi: 10.1016/0010-0277(95)00676-P
- Blair, R. J. R. (2010). Neuroimaging of psychopathy and antisocial behavior: a targeted review. *Current Psychiatry Reports*, *12*(1), 76-82. doi: 10.1007/s11920-009-0086-x
- Blair, R. J. R. (2016). The Neurobiology of Impulsive Aggression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *26*(1), 4-9. doi: 10.1089/cap.2015.0088
- Bogerts, B., Schöne, M., & Breitschuh, S. (2017). Brain alterations potentially associated with aggression and terrorism. *CNS Spectrums*, *23*(2), 129-140. doi: 10.1017/S1092852917000463
- Calzada Reyes, A. (2007). Aproximación a los correlatos biológicos de la agresividad y la violencia humana. *Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, *40*(4), 114-121.
- Dajas, F. (2010). El cerebro violento. Sobre la psicobiología de la violencia y los comportamientos agresivos. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, *74*(1), 22-37.
- Emmerling, F., Schuhmann, T., Lobbstaël, J., Arntz, A., Brugman, S., & Sack, A. T. (2016). The role of the insular cortex in retaliation. *PloS ONE*, *11*(4), 1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0152000

Fagan, A. (2019). Child maltreatment and aggressive behaviors in early adolescence: evidence of moderation by parent/child relationship quality. *Child Maltreatment*, 1-10. doi: 10.1177/1077559519874401

Gan, G., Zilverstand, A., Parvaz, M. A., Preston-Campbell, R.N., d'Oleire Uquillas, F., Moeller, S. J., Tomasi, D., Goldstein, R. Z., Alia-Klein, N., 2019. Habenula-prefrontal resting-state connectivity in reactive aggressive men – a pilot study. *Neuropharmacology*, 156. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.10.025.

Golding, P., & Fitzgerald, H. E. (2019). The early biopsychosocial development of boys and the origins of violence in males. *Infant Mental Health Journal*, 40(1), 5-22. doi: 10.1002/imhj.21753

Haller, J., Makara, G. B., & Kruk, M. R. (1998). Catecholaminergic involvement in the control of aggression: hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 22(1), 85-97. doi: 10.1016/S0149-7634(97)00023-7

Kästner, N., Richter, S. H., Urbanik, S., Kunert, J., Waider, J., Lesch, K. P., ... Sachser, N. (2019). Brain serotonin deficiency affects female aggression. *Scientific Reports*, 9(1), 1-9. doi: 10.1038/s41598-018-37613-4

Motzkin, J. C., Newman, J. P., Kiehl, K. A., & Koenigs, M. (2011). Reduced prefrontal connectivity in psychopathy. *The Journal of Neuroscience*, 31(48), 17348-17357. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4215-11.2011

Pardini, D. A., Raine, A., Erickson, K., & Loeber, R. (2014). Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biological Psychiatry*, 75(1), 73-80. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.04.003

Pedersen, C. A. (2004). Biological aspects of social bonding and the roots of human violence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036(1), 106-127. doi: 10.1196/annals.1330.006

Raine, A. (2018). A neurodevelopmental perspective on male violence. *Infant Mental Health Journal*, 40(1), 1-12. doi: 10.1002/imhj.21761

Raine, A. & Sanmartín, J. (2000). *Violencia y Psicopatía*. Barcelona: Ariel.

Ramírez, J. M. (2006). Química de la agresión. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense*, 5(1), 43-66.

Rosell, D. R., & Siever, L. J. (2015). The neurobiology of aggression and violence. *CNS spectrums*, 20, 254-279. doi: 10.1017/S109285291500019X

Ross, J. L., Roeltgen, D. P., Kushner, H., Zinn, A. R., Reiss, A., Bardsley, M. Z., ... Tartaglia, N. (2012). Behavioural and social phenotypes in boys with 47,XXY syndrome or 47,XXY Klinefelter Syndrome. *Pediatrics*, 129(4), 769-778. doi: 10.1542/peds.2011-0719

Samuni, L., Preis, A., Deschner, T., Wittig, R. M., & Corckford, C. (2019). Cortisol and oxytocin show independent activity during chimpanzee intergroup conflict. *Psychoneuroendocrinology*, 104, 165-173. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.02.007

Tan, O., Musullulu, H., Raymond, J. S., Wilson, B., Langguth, M., & Bowen, M. T. (2019). Oxytocin and vasopressin inhibit hyper-aggressive behaviour in socially isolated mice. *Neurpharmacology*, 156, 1-12. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.016

Terburg, D., Morgan, B., & van Honk, J. (2009). The testosterone-cortisol ratio, a hormonal marker for proneness to social aggression. *International Journal of Law and Psychiatry*, 32(4), 216-223. DOI: 10.1016/j.ijlp.2009.04.008

Tuvblad, C., Raine, A., Zheng, M., & Baker, L. A. (2009). Genetic and environmental stability differs in reactive and proactive aggression. *Aggressive Behaviour*, 35(6), 437-452. doi: 10.1002/ab.20319

Van Honk, J., Harmon-Jones, E., Morgan, B. E., & Schutter, D. J. L. G. (2010). Socially explosive minds: The Triple Imbalance Hypothesis of reactive aggression. *Journal of Personality*, 78(1), 67-94. doi: 10.1111/j.1467-6494.2009.00609.x

Volavka, J., Bilder, R., & Nolan, K. (2004). Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1036(1), 393-398. doi: 10.1196/annals.1330.023

Wagels, L., Votnova, M., Kellermannb,T., Konzokc, J., Jungd, S., Montag, C., ...Habela,U. (2019). Exogenous testosterone and the monoamine-oxidase A polymorphism influence anger, aggression and neural responses to provocation in males. *Neuropharmacology*, 156. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.006

Wagner, S., Baskaya, Ö., Anicker, N.J., Dahmen, N., Lieb, K., & Tadic, A. (2010) The catechol o-methyltransferase (COMT) val158met polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsive aggression in female patients with borderline personality disorder (BPD). *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 122, 110-117. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01501.x

Wang, Y., He, Z., Zhao, C., & Li, L. (2013). Medial amygdala lesions modify aggressive behaviour and immediate early gene expression in oxytocin and vasopressin neurons during intermale exposure. *Behavioural Brain Research*, 245, 42-49. doi: 10.1016/j.bbr.2013.02.002

Wilkowski, B. M., & Robinson, M. D. (2010). The anatomy of anger: an integrative cognitive model of trait anger and reactive aggression. *Journal of Personality*, 78(1), 9-38. doi: 10.1111/j.1467-6494.2009.00607.x

World Health Organization (2014). *Global status report on violence prevention*. Luxembourg. Retrieved from https://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/status_report/2014/en/

Yang, Y., & Raine, A. (2009). Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 174(2), 81-88. doi: 10.1016/j.psychresns.2009.03.012