ARTÍCULO DE REVISIÓN

Revista Mexicana de Neurociencia
Noviembre-Diciembre, 2008; 9(6): 480-489

Papel de la serotonina en la conducta agresiva

Soria Fregozo César,* Pérez Vega María Isabel,**
Flores Soto Mario Eduardo,*** Feria Velasco Alfredo Ignacio****

RESUMEN

El propósito de este trabajo fue recapitular e integrar información disponible de diferentes estudios sobre la participación de la serotonina (5-HT) en la modulación de la conducta agresiva. A la 5-HT se le ha implicado en la modulación de la agresión de diversas especies de animales, incluyendo a los humanos. En el sistema nervioso central (SNC) el sistema serotoninérgico tiene interacciones complejas con varias moléculas neurotransmisoras en el cerebro. Su localización, distribución y diversidad de receptores hacen de éste un sistema interesante en muchos de los aspectos conductuales básicos, tales como: ingesta de agua y alimento, la conducta sexual y la agresión. A pesar de las investigaciones en el supuesto papel de la 5-HT en la agresión, no existen datos claros acerca de su papel específico. El empleo de agonistas y/o antagonistas selectivos para ciertos subtipos de receptores a la 5-HT parece ser una de las aproximaciones más comprometedoras en el entendimiento de la 5-HT en la agresión. De los 14 tipos de receptores a la 5-HT, el 5-HT1B (posináptico) y en un menor grado el receptor 5-HT1A parece desempeñar un papel importante en la modulación de la agresión (ofensiva) al menos en roedores.

Palabras clave: serotonina, conducta agresiva, sistema y receptores serotoninérgicos, sistema nervioso central.

Role of serotonin in the aggressive behavior

ABSTRACT

The purpose of this work was to collect and integrate the information available from different studies on the involvement of the serotonin (5-HT) in the modulation of aggressive behavior. The serotonin has been implicated in the modulation of aggression in animals and humans. The serotoninergic system in the central nervous system (CNS) has complex interactions with many neurotransmitter systems in the brain. Its localization, distribution and amazing receptor diversity makes it an appealing system for modulatory aspects in many basic behaviors, including food and water intake, sexual behavior and aggression. Not with standing decades of research into the putative role of the 5-HT in aggression, no clear picture about its specific role. Application of agonists/antagonist selective for certain subtype receptors seems a more promising approach to unraveling the role of 5-HT in aggression. Of the 14 different 5-HT receptors, the postsynaptic 5-HT$_{1B}$ (hetero) receptor particularly plays an important selective role in the modulation of aggression (offensive). The (postsynaptic) 5-HT1B and to a lesser extent, the 5-HT1A receptor seems to play a prominent role, at least in rodents, in the modulation of (offensive) aggression.

Key words: *Serotonin, aggressive behavior, serotonergic systems and receptors, central nervous system.*

INTRODUCCIÓN

La conducta agresiva es un rasgo biológico de los organismos y constituyen una herramienta para la supervivencia de la especie. A través de la escala filogenética, el despliegue de la conducta agresiva posee una importante función biológica. Su correcta expresión permite al sujeto la adquisición y defensa de un territorio, definición de su estatus social, obtención de recursos vitales (agua y comida) y el acceso a una pareja. Incluso dentro de la teoría evolutiva la fortaleza de un individuo (estimada por fecundidad y el éxito reproductivo) podría estar directamente relacionada con la apropiada expresión de la conducta agresiva.[1]

El análisis de la conducta agresiva ha seguido diversos enfoques que van desde la psicología, la etología y la neurobiología. En este sentido, se acepta que toda conducta agresiva es parte de un suceso bio-psico-sociocultural. El factor biológico, objeto de estudio de las neurociencias, es el menos conocido y el que mayores interrogantes plantea en el afán de explicar la conducta agresiva.[1]

Métodos como la estimulación eléctrica cerebral han proporcionado información acerca de los diversos centros cerebrales encargados de modular el placer, el dolor y la agresión. Por ejemplo, la aplicación de una corriente eléctrica en el sistema límbico puede desencadenar una

* Profesor Investigador Asociado B, Laboratorio de Psicobiología, Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida, Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara.

** Profesor Investigador Titular A, Laboratorio de Psicobiología, Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida, Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara.

*** Profesor Investigador Titular A, Laboratorio de Neurobiología Celular, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Zapopan, Jal.

**** Profesor Investigador Titular C, Laboratorio de Neurobiología Celular, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Zapopan, Jal.

reacción de furia, de afecto o de hambre. En el campo clínico, el empleo de técnicas de análisis de imágenes (tomografía de emisión de positrones, resonancia magnética nuclear, magneto encefalografía, etc.) han proporcionado información acerca de las estructuras relacionadas con la conducta agresiva. Por lo que factores ambientales, neuroanatómicos, neuroquímicos, genéticos y moleculares establecen una relación unidireccional o de retroalimentación en relación con dicha conducta.[2]

Por otro lado, diversas sustancias neuroquímicas se encuentran estrechamente relacionadas con la regulación de los estados de ánimo, tales como las endorfinas, la acetilcolina, la noradrenalina, la dopamina y el ácido gama-amino-butírico (GABA). Particularmente, la impulsividad y el descontrol emocional se relacionan con un déficit de endorfinas.

Referidos a moléculas neurotransmisoras se ha reportado que diversos sistemas de neurotransmisión modulan la expresión de la conducta agresiva; sin embargo, los datos en relación a la serotonina (5-HT) son los más convincentes[3] (Tabla 1). En este sentido, se ha reportado tanto en primates no humanos y humanos que los niveles de 5-HT en el organismo tienen una influencia directa sobre los estados de ánimo y los niveles bajos de este neurotransmisor inducen conductas de violencia, en tanto que el restablecimiento de los niveles disminuye la agresión. Se han detectado niveles bajos de 5-HT en el líquido cerebro espinal de individuos que se suicidaron de una manera violenta. Estos resultados presentan una correlación interesante; sin embargo, es poco conocida la relación causa efecto, pues cabe también la posibilidad que el propio comportamiento agresivo induzca niveles bajos de 5-HT y no a la inversa, o bien, que ésta dependa del circuito cerebral activado a través de los diferentes tipos de receptores que la propia 5-HT puede estimular.[3]

Con el fin de delimitar el campo de estudio y ofrecer información actualizada, el objetivo del presente trabajo consiste en revisar las principales estructuras cerebrales relacionadas con la conducta agresiva, así como la participación del sistema serotoninérgico (5-THérgico) y sus receptores en la modulación de la conducta agresiva.

Tabla 1
Algunas de las moléculas neurotransmisoras que se modifican durante la expresión de la conducta agresiva.[14]

Molécula neurotransmisora	*Efecto*	*Paradigma de agresión*
Serotonina (5-HT)		
Incremento de 5-HT por agonistas al receptor 5-HT_{1A} en roedores	↓	*Aislamiento seguido por la interacción con un animal residente e intruso y agresión materna*
Niveles bajos de metabolitos de la 5-HT. Reducción en los niveles de 5-HT	↑	*En diferentes modelos en roedores, primates y humanos*
Ratones machos carentes del gen al receptor 5-HT_{1B}		*Aislamiento seguido por la interacción con un animal residente e intruso*
Ratones hembras carentes del gen al receptor 5-HT_{1B}		*Agresión materna*
Histamina (HA)		
Disminución de los niveles de HA en ratas	↓	*Agresión de ratones asesinos*
Bloqueo del receptor H_1 en ratas		*Agresión de ratones asesinos*
Ratones machos carentes del gen para el receptor H_1		*Aislamiento seguido por la interacción con un animal residente e intruso*
Dopamina (DA)		
Agonistas al receptor D_2 en gatos	↑	*Rabia defensiva y ataque predatorio*
Ratones carentes del receptor D_{2L}	↓	*Aislamiento seguido por la interacción con un animal residente e intruso*
Ácido Gama Aminbutírico (GABA)		
Agonistas al receptor $GABA_A$ en gatos	↓	*Conducta de rabia defensiva*
Antagonistas al receptor GABA en ratas	↑	*Aislamiento seguido por la interacción con un animal residente e intruso e interacción social*
Glutamato		
Agonistas a Glutamato en gatos	↑	*Conducta de rabia defensiva*

↑ *Incremento.* ↓ *Disminución.*

UNA DEFINICIÓN

La amplia heterogeneidad en la expresión de la conducta agresiva dificulta una definición precisa. Existen tres grandes problemas al momento de establecer una definición general de la agresión:[1]

- Por un lado, es difícil describir operacionalmente a la agresión, ***primero*** porque es una conducta que se presenta a lo largo de la filogenia y es especie-específica, esto es, los patrones de agresión son muy similares en los individuos de la misma especie pero pueden diferir dependiendo de la especie. Cada una presenta una conducta restringida o ritualizada, la cual se distingue claramente de la conducta de predación y otras formas de ataque.
- ***Segundo***, existe una amplia variedad de conductas que pueden considerarse como agresivas pero pueden ser inocuas, conductas que parezcan inocuas pero que en realidad son agresivas, por ejemplo, golpear enérgicamente y de manera repetida la espalda de alguien podría considerarse como agresivo; sin embargo, esta acción podría llevarla a cabo alguien que trata de despejar la vía aérea de otra persona que se ha atragantado y en realidad la está ayudando.
- ***Tercero***, un hecho muy generalizado es que comúnmente se utilizan palabras con significados distintos de manera indiscriminada para hacer referencia a la misma conducta. Por ejemplo, tanto la agresión como la violencia guardan un alto grado de similitud y diferencias. Ambas son conductas dirigidas contra uno mismo, hacia otro individuo, grupo o comunidad, en éstas se encuentra implícito el uso intencional del poder, la omisión o la fuerza física cuyo uso puede dar como resultado lesiones, muerte, daño psicológico, inadaptación o privación.[1]

La diferencia entre violencia y agresión radica en que la conducta de la violencia tiene como objetivo el daño extremo, esto es, no existe ningún otro objetivo más que dañar severamente a la víctima, en tanto que en la agresión pueden existir otros objetivos distintos al de dañar a la víctima, esto es, el daño extremo no es necesariamente el objetivo primario del despliegue de la conducta.[1] Por lo tanto, una posible definición supondría un comportamiento ofensivo o defensivo, que actúa en el individuo como respuesta a situaciones que percibe de fuera y como manifestación primaria de impulsos internos.

ORÍGENES DE LA AGRESIÓN

En el estudio de la génesis de la conducta agresiva se discuten dos puntos de vista conflictivos y contrapuestos. Uno plantea que la conducta agresiva es innata. El otro considera que, aun admitiendo la influencia genética, resulta básicamente una conducta aprendida. En el trasfondo de esta cuestión se cree que la violencia constituye una cualidad humana y que el hombre mata a sus congéneres debido a la herencia de ancestros homicidas. En definitiva, que el ser humano es inevitablemente asesino. Diversas corrientes han discutido el tema y planteado varias teorías referentes a la agresión.[2]

Para la psicología y la etología, la agresión es una manifestación de una pulsión específica e innata, independientemente de las condiciones externas; además, es considerada como un comportamiento espontáneo.[2] Sin embargo, estas ideas pueden agruparse en tres hipótesis fundamentales: modelos neurobiológicos, modelos psicológicos y modelos socio-culturales. El modelo neurobiológico separa su estudio en cuatro niveles:

- Neuroquímico.
- Endocrino.
- Etológico.
- Neurobiológico.[4]

Antes de hacer referencia específicamente al modelo neurobiológico y su relación con la 5-HT, es indispensable conocer el sustrato anatomo-fisiológico de la conducta agresiva, así como la neuroanatomía regional del sistema 5-THérgico. En la siguiente sección se realiza una breve descripción de ambos.

SUSTRATO BIOLÓGICO

En la búsqueda de una explicación para la conducta agresiva se ha señalado que existe un sustrato neuroanatómico que controla la expresión de la agresión animal, formado por distintas estructuras neuronales y sus interconexiones. Sin embargo, se deben de considerar diversas variables en el momento de analizar las bases neuroanatómicas de la conducta agresiva, tales como: la especie estudiada,[5] el tipo de agresión, referida a tres categorías conductuales de ofensa, defensa y predación.[6]

El enfoque inicial sobre las estructuras cerebrales implicadas en la agresión animal se basó en el estudio del valor funcional de núcleos cerebrales concretos, mediante lesión estereotáxica. Posteriormente, mediante el uso de técnicas histoquímicas y de degeneración neural han permitido identificar circuitos neurales más extensos. Inicialmente se pensaba que el sustrato neural de la agresión animal era el sistema límbico, en la actualidad se considera que esta conducta está controlada por diversos sistemas organizados jerárquicamente,[7] que incluyen el mescencéfalo, el hipotálamo, la amígdala y el sistema

límbico, así como otras estructuras subcorticales (hipocampo, tálamo) y la corteza cerebral.

En cuanto a la participación del mescencéfalo en este tipo de conducta, se sabe que la lesión o la estimulación cerebral (eléctrica y/o química) en gatos y roedores han relacionado el área tegmental ventral en la regulación de la conducta ofensiva, mientras que las neuronas dorsales de la sustancia gris periacueductal controlan la conducta defensiva y las ventrales, la predatoria.

El hipotálamo desempeña un papel fundamental en el control de la conducta agresiva y tiene tanto sistemas facilitadores de la misma como inhibidores. Además, se destaca la relevancia de sus conexiones con diversas estructuras telencefálicas y con el mescencéfalo, ya que las lesiones que desconectan el hipotálamo con el mescencéfalo eliminan la conducta agresiva provocada por estimulación del hipotálamo; pero cuando la lesión se produce en la propia estructura, puede cambiar la intensidad o probabilidad de que ocurra la conducta, pero ésta no desaparece.[8] Se ha señalado que la estimulación cerebral del hipotálamo medial provoca la conducta ofensiva, la del dorsal desencadena patrones conductuales de defensa y la del hipotálamo lateral facilita la conducta predatoria.[9]

La amígdala es otra de las estructuras cerebrales que desempeña un papel central en la regulación de la conducta agresiva en animales. La amígdala basolateral, formada por los núcleos lateral, basolateral y basal, estimula el ataque defensivo, pero no afecta la predación, mientras que la amígdala corticomedial, formada por los núcleos central y medial, facilita el ataque defensivo e inhibe la predación.[10] Por otro lado, se sabe que la actividad de la amígdala es crucial para el aprendizaje de estímulos asociados con reforzadores o castigos primarios,[10] así como, para la adquisición y la expresión de tareas de miedo condicionado,[11] esto es, cuando la amígdala es lesionada, los sujetos no aprenden una tarea que depende de las propiedades aversivas de un estímulo, por ejemplo en el caso de que la tarea depende de que el sujeto sienta miedo o temor en algún momento o circunstancia del paradigma.

Otras estructuras cerebrales relacionadas con la conducta agresiva en los animales son el tálamo, el bulbo olfatorio, el órgano vomeronasal y la corteza cerebral.[12] Diversos núcleos talámicos pueden ejercer efectos facilitadores o inhibidores de las distintas conductas agresivas, ya que la estimulación de los núcleos dorsomedial y paraventricular del tálamo provocan agresión, mientras que la lesión del tálamo ventral la inhibe. La extirpación del bulbo olfatorio en ratones elimina la agresión entre machos, posiblemente debido a la reducción de los estímulos olfativos. Asimismo, estudios con hembras señalan la importancia del órgano vomeronasal para el desarrollo de la conducta agresiva durante la lactancia.

La corteza cerebral controla la expresión de la conducta agresiva a través de los sistemas sensoriomotores necesarios para su expresión mediante su función inhibitoria. Particularmente, la corteza orbitofrontal que recibe información básicamente de las áreas sensoriales de orden superior y de las cortezas de asociación temporoparietal y prefrontal, proyectan principalmente a la amígdala y al hipocampo. Se han reportado que después de la lesión de esta corteza, los individuos presentan signos típicos asociados a la personalidad antisocial que incluyen el pobre control de impulsos, agresividad explosiva, expresiones verbales inapropiadas (coprolálicas y en volumen desmedidamente alto), locuacidad y pérdida de sensibilidad interpersonal. Esta falta de la regulación en el estado afectivo y de la conducta puede ocurrir mientras el funcionamiento motor, sensorial y cognoscitivo permanecen relativamente intactos.[13,14]

NEUROANATOMÍA DEL SISTEMA SEROTONINÉRGICO

La 5-HT se sintetiza por una vía de dos etapas a partir del aminoácido esencial triptófano. La reacción comienza con la hidroxilación del L-Triptófano (L-Trp) por la enzima triptófano hidroxilasa (TPH), para formar 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Esta reacción es seguida por la descarboxilación del 5-HTP a 5-HT (Figura 1). Las neuronas que la sintetizan están agrupadas en varios nú-

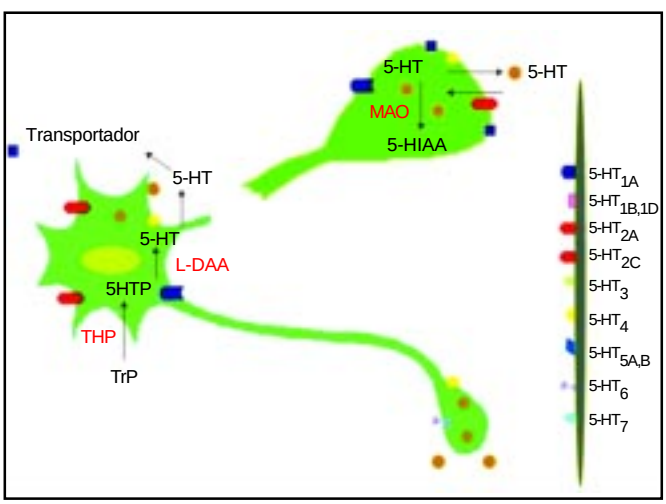

Figura 1. Esquema de una neurona 5-HTérgica en la que se representa la síntesis y degradación del neurotransmisor, así como la recaptura por el transportador y su acción sobre receptores pre y posinápticos.

cleos presentes en la línea media del mescencéfalo y del mielencéfalo. Mediante técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia se han podido identificar los núcleos de las neuronas serotoninérgicas de acuerdo a su origen embrionario en dos grupos: superior e inferior. El primero inerva casi todo el mescencéfalo y está constituido por cuatro subgrupos: el grupo caudal lineal (NCL), el núcleo rafe medial (NRM), el núcleo de rafe dorsal (NRD) y el núcleo lemniscus (NLM). El grupo inferior se origina del mielencéfalo y está constituido por cinco subgrupos:

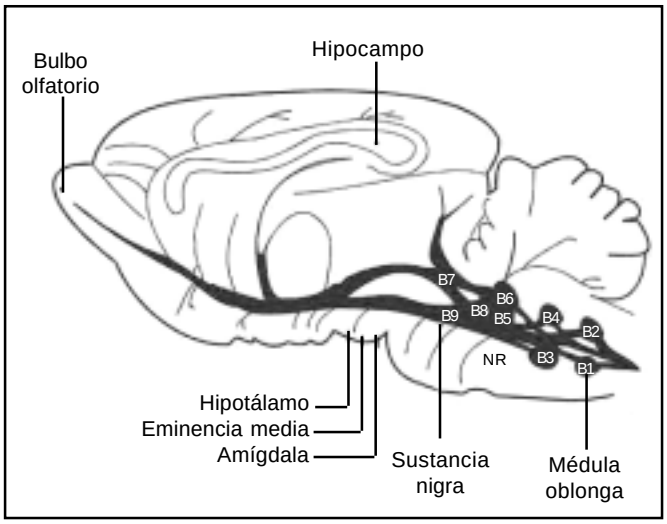

Figura 2. Representación esquemática de un corte sagital de cerebro de rata, en el cual se muestra la localización de los núcleos serotoninérgicos, los cuales se originan en la formación reticular del tallo cerebral, así como las principales proyecciones de los mismos.

núcleo de rafe obscurus (NRO), núcleo de rafe pallidus (NRP), núcleo de rafe magnus (NRMa), núcleo centro lateral medular (NVLM) y núcleo reticular intermedio (NRI). Por su parte, Dahiström y Fuxe en 1964 demostraron que las neuronas que contenían 5-HT podrían ser agrupadas en nueve núcleos que denominaron B1 a B9; el núcleo del rafe medial (NRM) corresponde al B8 y el núcleo del rafe dorsal (NRD) al B9.[14] Las proyecciones de estas células constituyen uno de los sistemas anatómicos y funcionales más complejos y extensos del cerebro de mamíferos, cuyos axones se proyectan a varias regiones del encéfalo y de forma notable hacia la corteza cerebral[15] (Figura 2).

RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

Criterios farmacológicos (agonistas y antagonistas), estructurales (estructura proteica del receptor) y transduccionales (mecanismos de transducción acoplados al receptor) han caracterizado 14 subtipos de receptores para la 5-HT[16] (Figura 3), los cuales son expresados en zonas específicas del SNC[17-20] (Tabla 2). En cuanto a su expresión a nivel celular, los receptores 5-HT_{1A} se localizan de manera presináptica, (somatodendríticos) y de manera posináptica sobre el cono axonal de las neuronas en neuronas no serotoninérgicas, región estratégicamente importante para el control de la excitabilidad.[18] En tanto los receptores tipo 5-$HT_{1B/1D}$ poseen una localización presináptica sobre terminales axónicas (autoreceptores)[19] y de manera posináptica sobre terminales axónicas de neuronas no serotoninérgicas (heteroreceptores).[20] En tanto el resto de los receptores se localizan de manera posináptica.

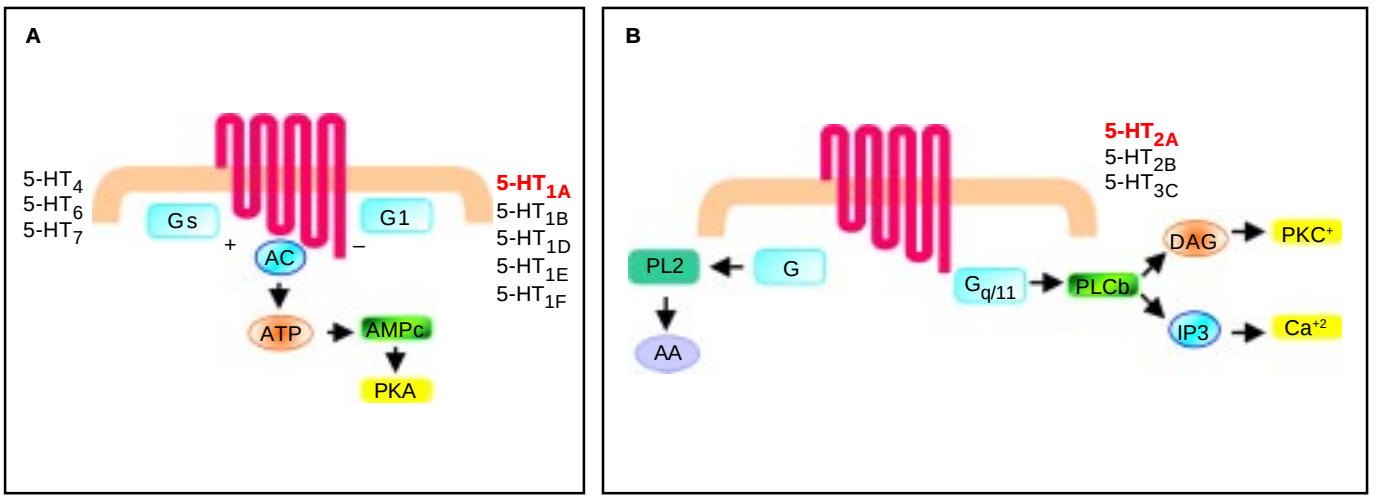

Figura 3. Esquema que muestra las vías de señalización mediadas por receptores serotoninérgicos. Los receptores a 5-HT se encuentran acoplados a las proteínas G y a la generación de segundos mensajeros. **A.** La adenilato ciclasa (AC). **B.** La fosfolipasa C (PLC).

– COLOR –
– COLOR –

Tabla 2
Receptores 5-HTérgicos cerebrales. Subtipos y farmacología

Receptor	*Localización preferente*	*Agonista selectivo*	*Antagonista selectivo*	*Segundos mensajeros*
5-HT$_{1A}$	*NRD, sistema límbico, corteza entorrinal, hipotálamo y médula espinal*	*B-OH-DPAT Buspirona*	*WAY 10D635 Pindolol*	*AMPc(–) Canal de K+*
5-HT$_{1B}$	*Sustancia negra, G. pálido, colículo, superior y rafe*	*CP 93129 CGS 12066*	*SB 224289 Cianopindolol*	*AMPc (–)*
5-HT$_{1D}$	*Sustancia negra, G. pálido, estriado, N. suntalámico, amígdala y rafe*	*Sumatriptan L 694247*	*GR 127935 SB 224209*	*AMPc (–)*
5-HT$_{1E}$	*Ganglios basales, cortex e hipocampo*	*5-CT*	*Metiotepina*	*AMPc (–)*
5-HT$_{1F}$	*Hipocampo, tronco del encéfalo (nervios craneales) y cerebelo*	*5-CT*	*Metiotepina*	*AMPc (–)*
5-HT$_{2A}$	*Corteza, estriado y bulbo cifatorio*	*α-metil-5-HT DOB DOI DOM*	*MDL 100907 Espiperona Ketanserina Ritanserina*	*IP$_2$/DAG*
5-HT$_{2C}$	*Plexos coroideos, estriado, tronco del encéfalo, hipocampo e hipotálamo*	*α -metil-5-HT DOI*	*Mesufergina SB 242084*	*IP$_2$/DAG*
5-HT$_3$	*Núcleos del tronco del encéfalo: área postrema, núcleo del tracto solitario y médula espinal*	*α -metil-5-HT m-clorofenil-biguanida*	*Granisetron Ondansetron Tropisetron*	*Canal iónico*
5-HT$_4$	*Tubérculo olfatorio, estriado, G. pálido, sustancia negra e hipocampo*	*Metoclopramida Renzapride*	*GR 11308 SB 204070*	*AMPc (+)*
5-HT$_5$, (5-ht$_{5A}$ y 5-ht$_{5B}$)	*Corteza, hipocampo, habénula, cerebelo, tubérculo olfatorio y rafe (ARN mensajero)*	*.....*	*Metiotepina*	*.....*
5-ht$_6$	*Estriado, tubérculo olfatorio, corteza, hipocampo y N. accumbens*	*.....*	*Metiotepina SB271046*	*AMPc (+)*
5-HT$_7$	*(ARN-mensajero)*	*.....*	*Metiotepina SB258719*	*AMPc (+)*

RECEPTORES A 5-HT Y LA CONDUCTA AGRESIVA

Debido a la acción de la 5-HT sobre los diferentes tipos de receptores, se le ha relacionado con numerosas funciones fisiológicas como la regulación del dolor y la temperatura corporal,[21] la ingesta de líquidos y alimentos,[22] el comportamiento sexual,[23] la memoria,[24] la regulación de los estados de ánimo, tales como: la depresión,[25] la ansiedad[26] y la violencia impulsiva.[27] En este sentido, diversos estudios con animales han demostrado que la conducta agresiva con frecuencia se asocia a una disminución de la actividad de las neuronas serotoninérgicas. Así, la importancia de la transmisión serotoninérgica en la conducta agresiva se pone claramente de manifiesto en estudios con ratones en los que se ha practicado una eliminación del gen del receptor 5-HT$_{1B}$. Cuando estos ratones son aislados durante cuatro semanas e interactúan con ratones normales (ratón con el gen), muestran una mayor conducta agresiva en comparación con los ratones normales. Además, los ratones carentes del gen, en interacción con ratones *intrusos* atacan mucho más rápido que los ratones normales. El número e intensidad de ataques es significativamente superior que el de los ratones normales. Por lo que se ha señalado que el receptor 5-HT$_{1B}$ desempeña un papel importante en la conducta agresiva de los ratones.[28]

Por otro lado, estudios recientes realizados con animales de laboratorio han puesto de manifiesto que la estimulación de los receptores 5-HT$_{1A}$ da como resultado una disminución en los comportamientos agresivos.[2] Así pues, se ha involucrado a la actividad serotoninérgica como un factor biológico importante, entre otros, para determinar el umbral de violencia. En humanos con antecedentes de conducta agresiva impulsiva (y de suicidio), y las cepas de ratones que muestran más agresividad, tienen concentraciones bajas de 5-HT en el cerebro. La inhibición de la síntesis de la 5-HT o la destrucción

de neuronas serotoninérgicas aumenta la agresividad en ratones y monos. Por su parte, ciertos agonistas de la 5-HT que activan a los receptores 5-HT_{1B} inhiben la agresión.[29]

En humanos, se piensa que una serie de agentes sociales estresantes, como el maltrato social o sexual en la niñez, disminuyen los niveles de 5-HT e incrementan los umbrales biológicos de la violencia. De hecho, los monos criados en aislamiento tienen niveles bajos de este neurotransmisor en su cerebro, lo que demuestra que tanto los factores ambientales como genéticos pueden converger para influir en el metabolismo de la 5-HT.[30] La hipótesis de que la 5-HT inhibe la conducta agresiva surge a partir de estudios realizados en roedores, en los cuales la concentración de 5-HT a nivel cerebral es disminuida a través de sustancias neurotóxicas como el 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT). Por otro lado, en humanos a la agresión se le ha asociado con la conducta suicida y ambas parecen estar asociadas a una disminución en la función serotoninérgica.[31] Se ha reportado que un aumento en la actividad del sistema dopaminérgico está asociado con los comportamientos violentos; cabe mencionar que el sistema serotoninérgico tiene un efecto inhibidor sobre el sistema dopaminérgico, así una reducción de la 5-HT provoca un incremento de la función dopaminérgica, lo que explica la coexistencia de alteraciones en ambas vías de neurotransmisión.[32-34]

Trabajos realizados mediante microdiálisis en libre movimiento en animales agresivos han permitido elucidar el papel que tienen las neuronas serotoninérgicas en la iniciación, ejecución y término de la conducta agresiva.[35] Van Erp y Miczek han reportado que los niveles extracelulares de 5-HT 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 existen cambios en la liberación de 5-HT en el núcleo accumbens, pero en la corteza prefrontal se observa una disminución en su liberación y permanece así durante la confrontación. En tanto que los niveles de dopamina en ambas regiones cerebrales se incrementan sólo después de la confrontación, no durante ésta. Aparentemente, la ejecución de la conducta agresiva puede estar disociada desde la anticipación de la confrontación, donde la dopamina juega un papel importante en la fisiología y las consecuencias conductuales durante la ejecución y la anticipación de la agresión, mientras que la 5-HT parece estar relacionada con el término de la conducta agresiva.[35,36]

Por otro lado y de manera particular, los receptores 5-HT_1 y 5-HT_2 se han relacionado en el despliegue de la conducta agresiva, debido al desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos a éstos en comparación con aquellos receptores descritos recientemente (5-$HT_{5, 6, 7, 1e, 1f}$).

CONDUCTA AGRESIVA Y RECEPTORES 5-HT_1

La estimulación de los receptores 5-HT_{1A} con agonistas selectivos tienen efectos anti-agresivos en varias especies; sin embargo, estos efectos son no específicos ya que la dosis utilizada afecta a otro tipo de conductas no relacionadas con la agresión.[37] Además, se ha reportado que antagonistas a este tipo de receptor no tienen efectos sobre la conducta agresiva, pero sí es capaz de antagonizar el efecto antiagresivo de los agonistas.[38] Para tratar de evidenciar el efecto que tienen los agonistas sobre receptores los 5-HT_{1A} pre (autorreceptores) o posinápticos, se ha lesionado el núcleo del rafe con el fin de eliminar autorreceptores presentes en esta estructura cerebral y se ha demostrado que los agonistas eltoprazina[39] y 8-OH-DPAT no previenen los efectos antiagresivos.[40] Al respecto se sabe que la eltoprazina puede activar receptores 5-$HT_{1A/1B}$ por lo que el efecto antiagresivo observado en ratas lesionadas con 5,7-DHT podría deberse a la activación de receptores posinápticos 5-HT_{1B}. Sin embargo, Nikulina y Miczeck han sugerido que los autorreceptores 5-HT_{1A} de aquellas neuronas que no resultaron dañadas por la lesión podrían ser los responsables del efecto antes mencionado.[40]

Otros autores han demostrado que la infusión de 8-OH-DPAT y eltoprazina en el núcleo del rafe dorsal de la rata disminuyen la conducta agresiva, el interés social e incrementan la inactividad.[41] Por lo que se ha mencionado que ambos fármacos son no selectivos en la regulación de la conducta agresiva.[41] Asimismo, el TFMPP (3-Trifluoromethylphenylpiperazine), agonista selectivo al receptor 5-HT_{1B}, muestra mayor selectividad en comparación a la eltoprazina, el cual no mostró efectos bajo estas condiciones y se ha sugerido que la disminución no específica en la conducta agresiva mostrada por 8-OH-DPAT y eltoprazina se debe a la activación de autoreceptores serotoninérgicos en el núcleo del rafe dorsal. Cuando estos fármacos fueron perfundidos en el ventrículo lateral el 8-OH-DPAT no mostró efectos antiagresivos, en tanto eltoprazina y TFMPP mostraron efectos antiagresivos. Esto demuestra que receptores posinápticos tipo 5-HT_{1A} no se encuentran involucrados en la modulación de la conducta agresiva y que la disminución de ésta es controlada de cierta forma por la activación de receptores posinápticos tipo 5-HT_{1B}.[42]

Se ha reportado que agonistas selectivos a receptores 5-HT_{1B} disminuyen la conducta agresiva en roedores. Se considera como forma de agresión cuando los ratones

buscan la oportunidad de atacar otro ratón acelerando su respuesta durante un intervalo fijo.

Los efectos de dos agonistas del receptor 5-HT_{1B} sobre la motivación en la conducta de defensa y la agresión mediante el contacto de ratones "residentes" e "intrusos", mostraron que la administración de los agonistas al receptor 5-HT_{1B} (CP-94,253 y CP-93,129) presenta efectos similares sobre la disminución en la conducta agresiva hacia el intruso. Estos datos apoyan los efectos antiagresivos de los agonistas 5-HT_{1B} y se sugiere que dichos efectos están controlados por acción de los receptores 5-HT_{1B} en el rafe dorsal.[43] Asimismo, agonistas del receptor 5-HT_{1B} (CP-94,253) pueden disminuir la conducta agresiva en ratones macho cuando se administra directamente en la corteza ventro-orbitofrontal. En este sentido, se han evaluado los efectos de dos agonistas selectivos al receptor 5-HT_{1B} (CP-94,253 y CP-93,129) en la corteza ventro-orbitofrontal sobre la conducta agresiva materna después de la instigación social en presencia de un intruso macho. CP-93,129 agonista selectivo al receptor 5-HT_{1B} disminuye notablemente la conducta agresiva materna. Mientras que el agonista CP-94,253 no afecta el comportamiento después de la instigación social en ratas hembra. Lo que demuestra que solamente el agonista CP-93,129 disminuye la agresión en las ratas hembra posparto después de la instigación social.[44]

Por otro lado, la activación del receptor 5-HT_{1A} con el agonista benzodioxopiperazina presenta efectos antiagresivos vía autoreceptores 5-HT_{1A} conjuntamente con una disminución en el disparo neuronal y liberación de 5-HT. Mecanismo por el cual reduce la conducta agresiva y podría estar afectando a otros receptores de tipo 5-HTérgicos. La administración crónica de agonistas al receptor 5-HT_{1A} provoca una baja regulación en la cantidad de autorreceptores 5-HT_{1A} y como consecuencia un incremento en el disparo neuronal y en la liberación de 5-HT. Por lo que el tratamiento de la conducta agresiva aguda puede desencadenar e incluso incrementar la agresión después de un tratamiento crónico de agonistas de dicho receptor.[45]

El receptor 5-HT_{1B} en roedores y humanos presenta funciones similares; sin embargo, estructuralmente difieren en algunos aminoácidos en el sitio de unión al fármaco, lo cual le confiere características farmacológicas especiales. Así, agonistas al receptor 5-HT_{1B} en roedores presentan efectos dosis dependiente sobre las conductas antiagresivas; particularmente disminuye la conducta agresiva defensiva.[46]

Se ha demostrado que el CP-94,253 y zolmitriptano agonistas al receptor 5-HT_{1B} presentan efectos antiagresivos. Este efecto fue observado en ratones conductualmente agresivos o en situaciones que desencadenan una moderada conducta agresiva inducida por la ingesta de alcohol y en aquellos expuestos a la instigación social.[47]

Estudios recientes han demostrado que los receptores 5-HT_{1B} participan en la regulación de la conducta impulsiva y se ha sugerido que agonistas específicos a dichos receptores actúan vía receptores heterorreceptores posinápticos. Estos receptores se localizan sobre terminales no serotoninérgicas de tipo Dopaminérgico, Colinérgico y GABAérgico, lo que ha llevado a sugerir la participación de otros sistemas de neurotransmisión. Los heteroreceptores son activados por la 5-HT endógena e inhiben diferentes tipos de conducta incluyendo la agresiva.[48]

CONDUCTA AGRESIVA Y RECEPTORES 5-HT_2

El empleo de diversos agonistas y antagonistas a receptores 5-HT_2 en la conducta agresiva no ha sido suficiente para establecer de manera clara y consistente la participación de éstos en la modulación de dicha conducta.[49] Existen evidencias que señalan que el antagonista al receptor 5-HT_{2A} (risperidona) inhibe la conducta agresiva en pacientes diagnosticados con depresión y/o esquizofrenia.[29] Sin embargo, no existen evidencias específicas que contribuyan a puntualizar la participación de receptores 5-HT_2 en la conducta agresiva.

CONDUCTA AGRESIVA Y EL TRANSPORTADOR DE LA 5-HT

Una vez terminada la acción de la 5-HT, ésta es eliminada de la hendidura sináptica mediante la acción de un transportador específico a la 5-HT (5-HTT), el cual se localiza solamente en las neuronas y terminales 5-THérgicas. La función del 5-HTT está directamente relacionada con el disparo neuronal conjuntamente con la liberación de 5-HT. Se ha reportado que inhibidores de la recaptura de la 5-HT (SSRIs) incrementan la liberación de 5-HT en la terminal sináptica. En este sentido, se sabe que la administración crónica de SSRIs produce una baja regulación de autorreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A} e incrementa la liberación de 5-HT conjuntamente con una disminución en el disparo neuronal. Se ha reportado que tanto la administración aguda o crónica de SSRIs puede inhibir la conducta agresiva. Así, datos clínicos han postulado que la activación de los receptores posinápticos 5-HT_{1B} son de alguna forma los que median los efectos antiagresivos.[50,51] Sin embargo, el uso de SSRIs como tratamiento principal de la conducta agresiva en humanos se desconoce. Por otro lado, existen datos contradictorios

en cuanto a la administración crónica del SSRIs; algunos autores reportan una reducción de la conducta agresiva en ratones, mientras que otros un incremento de ésta en las ratas.[52] Se ha reportado que ratones carentes del 5-HTT son menos agresivos que el tipo silvestre, confirmando que una liberación sostenida de 5-HT inhibe la conducta agresiva.[53]

CONCLUSIÓN

Particularmente, el sistema 5-THérgico se ha relacionado con la conducta agresiva de diversas especies, incluyendo seres humanos. Este sistema interactúa con diversos sistemas de neurotransmisión a nivel cerebral. Su localización e innervación y la diversidad en el tipo y subtipos de receptores hacen que este sistema participe en diversos procesos cerebrales, tales como: el aprendizaje, la memoria, la ingesta de alimento, la conducta sexual y de manera particular en la modulación de la conducta agresiva. A pesar de las diferentes investigaciones sobre el papel que desempeña la 5-HT en la expresión de la conducta agresiva, no existen datos claros o consistentes al respecto. La agresión parece depender de un estado particular en el funcionamiento del organismo o del objetivo de la conducta agresiva. Las herramientas de la biología molecular o la farmacología parecen no ser suficientes para dar respuesta a las preguntas planteadas sobre la conducta agresiva. Sin embargo, el empleo de fármacos selectivos a los diferentes tipos y subtipos de receptores a 5-HT han proporcionado una aproximación acerca del papel que desempeña la 5-HT en la conducta agresiva. Cabe mencionar que los receptores 5-HT_1 modulan la expresión la conducta agresiva y de manera particular el receptor 5-HT_{1B} (posináptico) en roedores muestra, a través de la interacción con agonista y antagonistas específicos, una mayor participación en la modulación de la conducta agresiva en comparación con los receptores 5-HT_{1A}.

RECONOCIMIENTO

El presente trabajo se realizó durante el periodo de Apoyo a la Incorporación de Nuevos Profesores de Tiempo Completo PROMEP, durante el periodo 2007-2008 mediante el oficio PROMEP/103.5/07/2636, folio PTC-427.

REFERENCIAS

1. *Anderson C, Bushman B. Human aggression. Annu Rev Psychol 2002; 53: 27-51.*
2. *Kavoussi R, Armsteam P, Occaro E. The neurobiology of aggression. Psychiatry Clin Nortn Am 1997; 20: 395-403.*
3. *de Boer SF, Koolhaas JM. 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. Eur J Pharmacol 2005; 526: 125-39.*
4. *Blair RJ. Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders and psychopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2001; 71: 727-31.*
5. *Nelson RJ, Chiavegatto S. Molecular basis of aggression. Trends Neurosci 2001; 24: 713-9.*
6. *Siegel A, Roeling TAP, Gregg TR, Kruk MR. Neuropharmacology of brain stimulation-evoqued aggression. Neurosci Biohav Rev 1999; 23: 359-89.*
7. *Siegel A. The neural bases of aggression and rage in the cat. Aggression and Violent Behavior 1997; 2: 241-71.*
8. *Halasz J, Liposits Z, Meelis W, Kruk MR, Haller J. Hypothalamic attack area-mediated activation of the forebrain in aggression. Neuroreport 2002; 13: 1267-70.*
9. *Sewards TV, Sewards MA. Fear and power-dominance drive motivation: neural representations and pathways mediating sensory and mnemonic inputs to premotor structure. Neurosci Biohav Rev 2002; 26: 553-79.*
10. *Holland P, Gallagher M. Amygdala circuitry in attentional and representational processes. Trends Cog Sci 1999; 3: 65-73.*
11. *Quirk GJ, Lilkhtik E, Pelletier JR, Paré D. Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdale output neurons. J Neuroscience 2003; 23: 8800-87.*
12. *Gregg TR, Siegel A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. Prog Neurospychopharmacol and Boil Psychiatry 2001; 25: 91-140.*
13. *Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent criminal behaviour: a critical review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71: 720-6.*
14. *Nelson RJ, Chiavegatto S. Molecular basis of aggression. Trends in Neurosciences 2001; 24: 713-9.*
15. *Törk I. Anatomy of the serotonergic system. Ann NY Acad Sci 1990; 600: 9-34.*
16. *Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. Physiol Rev 1992; 72: 165-229.*
17. *Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav 2002; 71: 533-54.*
18. *Palacios JM, Waeber C, Hoyer D, Mengod G. Distribution of serotonin receptors. Ann NY Acad Sci 1990; 600: 36-52.*
19. *De Felipe J, Arellano JI, Gómez A, Azmitia EC, Muñoz A. Pyramidal cell axons show a local specialization for GABA and 5-HT inputs in monkey and human cerebral cortex. J Comp Neurol 2002; 433: 148-55.*
20. *Zifa E, Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. Pharmacol Rev 1992; 44: 401-58.*
21. *Boschert U, Amara DA, Segu L, Hen R. The mouse 5-hydroxytryptamine1B receptor is localized predominantly on axon terminals. Neuroscience 1994; 58: 167-82.*
22. *Bradley PB, Engel G, Feniuk W, Fozard JR, Humphrey PP, Middlemiss DN, et al. Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine Neuropharmacology 1986; 25: 563-76.*
23. *Yamada J, Sugimoto Y, Yoshikawa T. Effects of adrenalectomy on hyperphagia induced by the 5-HT1A receptor agonist 8-OHDPAT and 2-deoxy-D-glucose in rats. Neuroreport 1998; 9: 1831-3.*
24. *Maswood N, Caldarola-Pastuszka M, Uphouse L. Functional integration among 5-hydroxytryptamine receptor families in the control of female rat sexual behavior. Brain Res 1998; 802: 98-103.*
25. *Buhot MC. Serotonin receptors in cognitive behaviors. Curr Op Neurobiol 1997; 7: 243-54.*
26. *Blier P, Bergeron R, de Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT1A receptors induces rapid antidepressant response. Neuropsychopharmacology 1997; 16: 333-8.*
27. *Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, et al. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 14476-81.*
28. *Coccaro EF, Murphy DL (eds.). Serotonin in major psychiatric disorders. Washington: American Psychiatric Press; 1990.*

29. *Olivier B, Young L. Animal models of aggression. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds.). Neuropsychopharmacology: The 5th Generation of Progress. Williams and Wilkins, Lippincott; 2002, p. 1699-708.*
30. *Kandel E, Schwartz J, Jessel TM (eds.). Principios de neurociencias. 4a Ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2001.*
31. *Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. Nature Rev Neurosci 2003; 4: 819-28.*
32. *Gilliam T, Kandel ER, Jessel TM. In: Kandel ER, Schhwartz JH, Jessel TM (eds). Genes y conducta. Principios de neurociencia. México: McGraw Hill Interamericana; 2001, p. 595-617.*
33. *Mann J. Violence and aggression. In: Bloom FE, Kupfer D. (eds.). Psychopharmacology: The fourth Generation of progress. New York: Raven Press; 2004.*
34. *Matsuda T, Sakaue M, Ago Y, Sakamoto Y, Koyama Y, Baba A. Functional alteration of brain dopaminergic system in isolated aggressive mice. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 2001; 21: 71-6.*
35. *Van Erp, MM, Miczer KA. Aggressive behavior, increased accumbal dopamine and decreased cortical serotonin in rats. J Neurosci 2000; 15: 9320-5.*
36. *Ferrari PF, Van Erp AMM, Tornatzky W, Miczek KA. Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. Eur J Neurosci 2003; 17: 371-8.*
37. *Oliver B, Mos J, Van Oorschot R, Hen R. Serotonin receptors and animal models of aggressive behaviour. Pharmacopsychiatry 1995; 28: 80-90.*
38. *De Boer SF, Lesourd SM, Mocaer E, Koolhaas JM. Somatodendritic 5-HT1A autoreceptors mediate the anti aggressive actions of 5-HT (1A) receptor agonists in rats: an ethopharmacological study with S-15535, alnespirone, and WAY-100635. Neuropsychopharmacology 2000; 23: 20-33.*
39. *Sijbesma H, Schipper J, de Kloet ER, Mos J, van Aken H, Olivier B. Postsynaptic 5-HT1 receptors and offensive aggression in rats: a combined behavioural and autoradiographic study with eltoprazine. Pharmacol Biochem Behav 1991; 38: 447-58.*
40. *Nikulina EM, Miczek KA. Post- vs presinaptic sites of action of 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists in regulation of mouse aggressive in the rat. Eur J Pharmacol 1999; 238: 411-5.*
41. *Mos J, Olivier B, Poth M, Van Oorschot R, Van Aken H. The effects of dorsal raphe administration of eltoprazine, TFMPP and 8-OH-DPAT on resident intruder aggression in the rat. Eur J Pharmacol 1993; 238: 411-5.*
42. *Mos J, Olivier B, Poth M, van Aken H. The effects of intraventricular administration of eltoprazine, 1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine hydrochloride and 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin on resident intruder aggression in the rat. Eur J Pharmacol 1992; 212: 295-8.*
43. *Bannai M, Fish EW, Faccidomo S, Miczek KA. Anti-aggressive effects of agonists at 5-HT1B receptors in the dorsal raphe nucleus of mice. Psychopharmacology (Berl) 2007; 193: 295-304.*
44. *Veiga CP, Miczek KA, Lucion AB, Almeida RM. Effect of 5-HT1B receptor agonists injected into the prefrontal cortex on maternal aggression in rats. Braz J Med Biol Res 2007; 40: 825-30.*
45. *de Boer SF, Lesourd M, Mocaër E, Koolhaas JM. Somatodendritic 5-HT (1A) autoreceptors mediate the anti-aggressive actions of 5-HT(1A) receptor agonists in rats: an ethopharmacological study with S-15535, alnespirone, and WAY-100635. Neuropsychopharmacology 2000; 23: 20-33.*
46. *Olivier B, Mos J, Rasmussen D. Behavioural pharmacology of the serenic, eltoprazine. Drug Metabol Drug Interact 1990; 8: 31-83.*
47. *de Almeida RM, Nikulina EM, Faccidomo S, Fish EW, Miczek KA. Zolmitriptan-a 5-HT1B/D agonist, alcohol, and aggression in mice. Psychopharmacology (Berl) 2001; 157: 131-41.*
48. *Pattij T, Broersen LM, Peter S, Olivier B. Impulsive-like behavior in differential-reinforcement-of-low-rate 36 s responding in mice depends on training history. Neurosci Lett 2004; 354: 169-71.*
49. *Miczek KA, Fish EW, De Bold JF, De Almeida RM. Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. Psychopharmacology 2002; 163: 434-58.*
50. *Popova NK. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system. Bioessays 2006; 28: 495-503.*
51. *Cherek DR, Lane SD, Pietras CJ, Steinberg JL. Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. Psychopharmacology (Berl) 2002; 159: 266-74.*
52. *Mitchell PJ. Antidepressant treatment and rodent aggressive behaviour. Eur J Pharmacol 2005; 526: 147-62.*
53. *Holmes A, Murphy DL, Crawley JN. Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: parallels with human anxiety and depression. Biol Psychiatry 2003; 54: 953-9.*

Correspondencia: Dr. César Soria Fregozo
Laboratorio de Psicobiología,
Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida
Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara.
Av. Enrique Díaz de León s/n.
Col. Paseos de la Montaña,
Lagos de Moreno, Jal.
Tel.: +52 (474) 742-3678. Fax: ext. 6527
Correo electrónico: csoria@culagos.udg.mx
sfc09063@yahoo.com.mx