

**AGRESIVIDAD: UNA REVISIÓN NEUROANATÓMICA Y
NEUROQUÍMICA**

**Ibeth Camila Pulido Villalba
Camila Andrea Arias Suárez
Lorenzo Yory Les**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2021**

**AGRESIVIDAD: UNA REVISIÓN DE NEUROANATOMÍA Y
NEUROQUÍMICA**

**Ibeth Camila Pulido Villalba
Camila Andrea Arias Suárez
Lorenzo Yory Les**

**Director: Dr. Edwin Dwan Bautista Sánchez
Codirector: Dra. Diana Sánchez Calderón**

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2021**



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Tabla de contenido

Resumen	5
Problema	6
Justificación	8
Pregunta de investigación	10
Objetivos	10
Metodología	11
Definición	12
Mecanismos Neuranatómicos	16
Mecanismos Neurobioquímicos	30
Trastornos Clínicos	58
Discusión	63
Conclusiones	67
Diccionario de siglas	73
Bibliografía	76
Anexos	87

Resumen

La agresividad implica complejos procesos en los que se ven implicados una gran cantidad de estructuras y sustancias. Por medio de la búsqueda en bases de datos, se pretende describir elementos neuroanatómicos y neurobioquímicos asociados en esta conducta. Desde la neurobiología, se entiende la agresividad como reactiva, proactiva o violencia, a partir del contexto en el que se desencadena. El estudio de los componentes anatómicos involucrados ha permitido dilucidar algunos de los principales circuitos y centros anatómicos relacionados con su génesis. La corteza prefrontal, por su parte, ha demostrado desempeñar un rol fundamental en el control de aferencias límbicas provenientes de áreas como el hipotálamo y la amígdala al emitir respuestas en conjunto con otras estructuras subcorticales.

Respecto a los factores neurobioquímicos, se describen y clasifican a partir de su función como estimulantes, inhibitorios y moduladores de la conducta agresiva independientemente de sus funciones en otros procesos. Se destaca el papel de neuropéptidos como la Orexina que se caracteriza por su regulación sobre el ciclo sueño-vigilia y las respuesta defensivas ante factores generadores de estrés. Otras sustancias, como el Óxido Nítrico, se distinguen por su influencia sobre otros sistemas y neurotransmisores. Por otro lado, la Dopamina, Serotonina y otras Monoaminas están implicados en los procesos asociados a los circuitos de recompensa. También, hormonas como la Oxitocina y la Testosterona, han demostrado poseer funciones neurotransmisoras importantes en la regulación de conductas impulsivas y agresivas. Por otra parte, se exploran elementos fisiopatológicos de algunos trastornos clínicos vinculados significativamente con conductas agresivas.

Palabras clave: Neurobiología, agresividad, neurobioquímica, neuroanatomía, comportamiento, neurotransmisores.

Abstract

Aggressiveness involves complex processes in which a large number of structures and substances are involved. By means of a database search, the aim is to describe neuroanatomical and neurobiochemical elements associated with this behavior. From a neurobiology point of view, aggression is understood as reactive, proactive or violence, based on the context in which it is triggered. The study of the anatomical components involved has made it possible to elucidate some of the main circuits and anatomical centers related to its genesis. The prefrontal cortex, for instance, has been shown to play a fundamental role in the control of limbic afferents coming from areas such as the hypothalamus and the amygdala by issuing responses in conjunction with other subcortical structures.

Regarding neurobiochemical factors, they are described and classified on the basis of their function as stimulants, inhibitors and modulators of aggressive behavior independently of their functions in other processes. The role of neuropeptides such as Orexin, which is characterized by its regulation of the sleep-wake cycle and the defensive response to stress generating factors, stands out. Other substances, such as Nitric Oxide, are distinguished by their influence on other systems and neurotransmitters. On the other hand, Dopamine, Serotonin and other Monoamines are involved in the processes associated with reward circuits. Also, hormones such as Oxytocin and Testosterone have been shown to have important neurotransmitter functions in the regulation of impulsive and aggressive behaviors. On the other hand, pathophysiological elements of some clinical disorders significantly linked to aggressive behaviors are explored.

Key words: Neurobiology, aggression, neurobiochemistry, neuroanatomy, behavior, neurotransmitters.

Problema

El entendimiento de la conducta humana, sus motivaciones y determinantes ocupa un gran interés de estudio por gran parte de las áreas del conocimiento. Entender la relación entre los genes, el fenotipo, el ambiente, el estado cerebral, la conciencia, la conducta humana y demás complejidades supone un tema cada vez más intrigante para científicos y filósofos. Además, su alta prevalencia alcanza el 14% en la población general y un 35.4% con trastornos clínicos asociados. (1) En este sentido, la investigación de la conducta agresiva en humanos (en ocasiones a partir de modelos animales) resulta ser un aspecto altamente estudiado no solamente por las evidentes relaciones que se entablan entre la conducta humana, la conducta animal y sus implicaciones en el entendimiento filosófico, etológico y ético, de lo que conlleva ser humano, sino también por las consecuencias de orden social, jurídico-penal, económico y clínico de este tipo de conductas al interior de las sociedades.

No obstante, resulta problemático abordar el estudio de la agresividad desde la neurociencia si no se establecen presupuestos a partir de los cuales sea posible construir conocimiento nuevo. Al ser un tema tan ampliamente investigado, tanto desde las ciencias naturales como desde las sociales, los aportes no solamente son amplios en términos de cantidad sino también de calidad de información. Sin embargo, la falta de consenso en cuanto a su clasificación, dificulta el estudio articulado de los mecanismos moleculares y neurológicos que desempeñan un papel determinante en su surgimiento, expresión, modulación y supresión.

A través del análisis de los datos disponibles en la literatura se identifican posturas aparentemente contrarias en los supuestos de las sustancias, mecanismos y estructuras involucradas en el desarrollo y expresión del comportamiento agresivo. A partir de los vacíos previamente mencionados se pretende exponer las diversas posturas con su respectiva evidencia y respaldo a través de múltiples manuscritos, y así identificar la teoría que por sus características

se acerca más a la verdad en la actualidad, pretendiendo solidificar las bases teóricas sobre las cuales favorecer la extensión de investigaciones futuras en éste ámbito.

Justificación

La presente propuesta dispone efectuar una revisión narrativa acerca de los mecanismos neurobiológicos involucrados en el comportamiento agresivo. La información hasta ahora compilada, a través de estudios de laboratorio, en humanos o animales, demuestra la existencia de interacciones moleculares, activación de ciertas vías neurológicas y la participación de algunas estructuras neuroanatómicas. (2) Teniendo en cuenta lo anterior, la pretensión del presente trabajo es contribuir a la comunidad científica al exponer de manera conjunta conceptos de la neurobiología de la agresividad que suelen ser estudiados de forma independiente y desarticulada. (3)

La investigación parece haberse centrado en el estudio a profundidad de mecanismos puntuales, más que en entender el conjunto de las complejas relaciones que existe entre estructuras y neurotransmisores. Gracias a esta visión reduccionista, se ha dejado de lado algunos aspectos de vital importancia para el entendimiento de un comportamiento tan complejo. (4) Por esta razón, la propuesta de este documento es realizar una revisión que incluya diversos circuitos y vías de modulación asociadas con otros neurotransmisores y/o neuromoduladores estudiados hasta la actualidad.

Asimismo, dentro de las múltiples consideraciones que se pueden tener en cuenta al interior de la temática, los ámbitos clínicos toman relevancia en la medida en que este tipo de comportamiento se evidencia frecuentemente en enfermedades como: la demencia, la esquizofrenia, la depresión, los trastornos de la personalidad, entre otras, donde se presenta alta o baja actividad de ciertas secciones del encéfalo según corresponda. Adicionalmente, la relación con el uso de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como objetivo de tratamiento en las enfermedades mencionadas previamente. (5)

Tras el análisis de revisiones previas se concluye la necesidad de un análisis conjunto de la información actualizada disponible de los mecanismos, estructuras y sustancias involucradas en la síntesis y expresión del comportamiento agresivo. Específicamente identificar la totalidad de estructuras anatómicas y sus interacciones, panorama completo de implicaciones de sustancias como la serotonina, la dopamina, monoaminas, testosterona y reconocimiento de sustancias involucradas previamente no identificadas como la orexina, óxido nítrico, nicotina, triptófano, oxitocina, arginina vasopresina.

Este enfoque de estudio articulado permitirá una conceptualización adecuada de la totalidad de actores involucrados, así como de sus interacciones, además de su relación con trastornos clínicos comunes. Con éste presunto se pretende brindar una revisión de mayor peso por su contenido y metodología, que resulte en identificación oportuna de falencias en los conocimientos actuales y la identificación de nuevos campos de investigación, lo que favorecerá a la población general para su identificación, manejo y prevención efectiva.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los principales mecanismos neuroanatómicos y neurobioquímicos relacionados con el surgimiento de la agresividad en humanos?

Objetivos

General:

Exponer los aspectos neurobiológicos (anatómicos y neurobioquímicos) más relevantes del comportamiento agresivo de la conducta humana presentados en las bases de datos seleccionadas entre los años 2007 y 2021 .

Específicos:

1. Describir los aspectos neuroanatómicos y neuroquímicos implicados en la conducta agresiva humana.
2. Determinar la relación entre estructuras encefálicas con los neurotransmisores implicados y su respectivo proceso de comunicación neuronal con el comportamiento agresivo.
3. Identificar los patrones neurobiológicos con síndromes clínicos que tienen componente de conducta agresiva.

Tipo de estudio: Revisión de la literatura

Metodología

Se utilizó una metodología de corte cualitativo a través de una revisión narrativa de la literatura, que aporta el estado del arte a partir de la definición y la síntesis de la neuroanatomía y neuroquímica de la agresividad. Se planteó la forma de búsqueda usando artículos en inglés y español disponibles en las bases de datos de la biblioteca Juan Roa Vasquéz de la Universidad El Bosque. Inicialmente se realizó una revisión general del concepto de la neurobiología de la agresividad, con lo que posteriormente se determinaron los apartados a estudio. Finalmente, se hizo una búsqueda dirigida a cada uno de ellos, recopilando información publicada entre los años 2007 y 2021, haciendo especial énfasis en la información publicada posterior al 2015 con los siguientes criterios de selección: artículos de tipo revisión sistemática, artículos experimentales, observacionales, analíticos y descriptivos, que incluyeran información sobre los mecanismos neurobiológicos de la agresividad en modelos de estudio humano y animal, así como investigaciones de estudio molecular con pertinencia científica para el reconocimiento de vías neuroquímicas probablemente relacionadas con este comportamiento. Se excluyeron los documentos que no especifican sus métodos de aproximación o aspectos asociados a las bases de datos utilizadas, desactualizados, con bajo número de referencias, redundancia de contenido e impertinencia de presentación del mismo.

Anexo 1.

Anexo 2. incidencia de la tipología.

Los términos de búsqueda a partir de los cuales se identificaron los artículos incluidos en la revisión fueron los siguientes: Agresividad y neurobiología, Agresividad y fisiología, Agresividad y bioquímica, Conducta agresiva y neuroanatomía, Agresividad y neuroquímica, Agresividad humana y serotonina no violencia, Conducta agresiva y hipotálamo, Conducta

agresiva humana y sistema límbico, Neurobiología y conducta, Agresividad y conducta, Anatomía y agresividad, Conducta agresiva y neuroquímica, Aggressive behavior and neuroanatomy, Aggressive behavior and neurobiology, incluidas en las siguientes bases de datos: PubMed, Science direct, Clinical Key y Embase. El presente trabajo no requirió el desarrollo de un marco conceptual pues los resultados se encuentran presentados en el apartado de resultados del presente trabajo. Las palabras clave utilizadas fueron las siguientes: Neurobiología, Agresividad, Neurobioquímica, Neuroanatomía, Serotonina, Comportamiento, Neurociencias y Neurotransmisores.

Definición

Agresividad

La conducta agresiva es un comportamiento natural adaptativo con la intención de causar dolor o daño a partir de expresiones físicas como verbales que se encuentra influenciada por factores culturales, ambientales y sociales. (6–11) La finalidad del mismo es sobrepasar alguna amenaza o estrés que puedan atentar contra la integridad del sujeto en aspectos físicos y/o psicológicos, pretendiendo la conservación del individuo, es decir, una conducta fisiológica con el propósito de extender la supervivencia individual y de la especie, así como proteger territorios, recursos, y aumentar su probabilidad de apareamiento exitoso. (7,11–14)

Los factores externos se definen por un conjunto de eventos de riesgo a lo largo de la vida que se acumulan y refuerzan unos a otros, es decir interacción psicosocial y biológica que pueden determinar la preferencia de acción de un individuo espontáneamente o no, a través del desarrollo de mecanismos neurológicos que lo determinan individualmente. (7) Se puede diferenciar en dos grupos según su origen reconocidos como reactivo y proactivo. (2,4,6)

Reactiva

La agresividad reactiva también denominada hostil, afectiva o impulsiva, ocurre en respuesta a la percepción de amenaza y/o provocación externa de forma abrupta. De acuerdo a esto, genera un estado emocional desagradable que se pretende suprimir, el cual se caracteriza por no ser planeado y por lo tanto no contar con ningún objetivo identificable, que usualmente se acompaña de desinhibición, inestabilidad afectiva y altos niveles de excitación corporal. Este tipo se ve relacionado con historia de abuso y dureza emocional. (2,4,6,7,9,10,15,16)

Proactiva

La agresividad proactiva también denominada instrumental, es motivada por la expectativa del agresor, el cual busca obtener alguna recompensa, pudiendo ser esto evolutivamente ventajoso para la supervivencia. Sin embargo, solo en el ser humano se ha observado su búsqueda voluntaria y el encuentro de la misma altamente gratificante, que puede repetirse de forma compulsiva e incluso a pesar de las consecuencias adversas que puedan ocurrir a corto y largo plazo, así como recaer en un periodo prolongado de baja recompensa. (6,17)

Esta se genera en función de un objetivo que no necesariamente se acompaña de un estado emocional desagradable ni de una alta excitación. Se encuentra en mayor relación con la psicopatía, agresión física y delitos violentos, frecuentemente sin sensación de remordimiento ni arrepentimiento. (2,4,7,10,16) Es importante realizar la diferenciación de estos tipos de agresividad que comúnmente son reconocidos en diversos estudios que determinan un origen neurobioquímico e incluso neuroanatómico distinto. (9,18) Además, la magnitud de influencia genética y ambiental varía significativamente según el tipo de agresividad. (6) También, debemos tener en cuenta que en una sola persona suelen coexistir estos dos tipos. (2,7,15)

Violencia

La violencia por su parte se considera como la expresión más extrema del comportamiento agresivo, con objetivo de efectuar una lesión física y/o psicológica, maltrato o privación; por tal razón se consideran un mismo continuo variado por su gradualidad. (4,6,19) Aunque también se considera que excede la definición propia de agresividad, sustentado en que pierde la función adaptativa, siendo un reflejo de una disfunción de mecanismos neurales, pues intenta causar un daño excesivo, persistente o en un contexto inadecuado, sobrepasando la necesidad de supervivencia, al pretender incluso la muerte del oponente. (4,7,9,20)

En el transcurso del estudio de la violencia surge la pregunta de si su presentación es una expresión patológica. Actualmente, este comportamiento es de especial atención en el área de salud pública por su impacto directa o indirectamente no solo en la mortalidad, sino en la salud física y mental en la sociedad en conjunto, características por las que ciertos sectores la postulan como una enfermedad. Una vez es reconocida como enfermedad, se debate su transmisibilidad y ésta se sustenta en la presencia de características típicas de este grupo como lo son la agrupación, propagación y transmisión. Lo anterior, partiendo de que hay mayor tendencia a su realización por parte del entorno, experiencia que puede figurar como víctima, testigo o como actor previamente, evidenciando una naturaleza altamente contagiosa de la causa. (20)

El argumento de los que la contradicen como la Organización Mundial de la Salud (OMS), exponen que la mayoría de personas expuestas a la violencia no perpetúan el mismo comportamiento, pero el contacto con agentes responsables de enfermedades contagiosas no aseguran en la totalidad de los casos el desarrollo de la misma. En conclusión observamos la falta de consenso en lo que respecta a la orientación patológico y su transmisibilidad por lo menos en el ámbito médico, pero a su vez no se puede desconocer su cabida de contagio en el ámbito social a través de la transferencia intergeneracional y los efectos de traumatismo. (20)

Si bien es importante conocer que la violencia podría desencadenarse de una conducta agresiva, en el presente trabajo no se abarca ni se profundiza sobre dicho concepto debido a la implicación de más áreas que involucra respectivamente desde un ámbito médico-legal, lo cual no corresponde al objetivo de este documento.

Mecanismos Neuranasomícos

Estructuras neuroanatomícas

Hipotálamo

Es un gran centro de integración entre las diferentes estructuras encefálicas involucradas en la modulación del comportamiento. En la literatura se ha visto ampliamente relacionado con la integración de las áreas controladoras de la conducta, además de su papel como regulador en la expresión de las emociones y la homeostasis basal. (2,21,22) El estudio de los circuitos neuronales que subyacen a la agresividad se ha hecho, en gran medida, a partir del análisis de lesiones quirúrgicas y estimulación eléctrica encefálica. (21,23)

Estos métodos permitieron demostrar que la agresividad proactiva desaparece al hacer resecciones del hipotálamo posterior, pero que la estimulación eléctrica de esta estructura desencadena respuestas agresivas en gatos. No obstante, las lesiones en los núcleos hipotalámicos difieren entre especies, en cuanto a su efecto sobre la agresividad; en comparación con lo que ocurre en los gatos, en las ratas las lesiones en el hipotálamo anterior reducen la agresión, mientras que en el hipotálamo posterior se obtiene la misma respuesta de un aumento radical. (21) Esta estructura en múltiples especies de mamíferos se relaciona con el inicio, búsqueda, control y ejecución de la agresión. A través de investigaciones con manipulación celular neuronal se han detectado microcircuitos que conforman una red, cuya función es modular el comportamiento agresivo, sexual e incluso de miedo. (12,24)

Investigaciones más recientes dieron paso a la identificación de distintas áreas hipotalámicas íntimamente asociadas a esta conducta, como el área hipotalámica intermedia (IHA) integrada funcionalmente con el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMHvl) para conformar el área hipotalámica de ataque (HAA). El estudio de las aferencias y eferencias del HAA con los demás

centros encefálicos permite definir, en gran medida, el rol de la red neuronal de la agresividad proactiva en ratas a partir del estudio del procesamiento sensorial y motor de la información recibida por estas vías. (12,21,22)

Cerca al VMHvl se ubica la eminencia media, que es de importancia por la gran permeabilidad de sus capilares, al que pueden acceder ciertas hormonas peptídicas fundamentales en el comportamiento agresivo, por medio de los espacios perivasculares y la barrera hematoencefálica (BHE). (15) También, se demostró que la activación del VMHvl se relaciona tanto con expresión de agresividad como de conducta reproductiva, debido a que las poblaciones neuronales de ambas conductas se encuentran entremezcladas, siendo el 20% de las neuronas de esta área las que se han visto vinculadas. Asimismo, este estudio permitió concluir que las neuronas del VMHvl que inducen agresividad son inhibidas durante el apareamiento. (21,22)

También, la estimulación optogenética en el VMHvl induce el ataque inmediato sobre otros ratones sin discriminar el sexo. En los últimos estudios se evidenció que esta forma de estimulación aumenta la actividad de este núcleo y es suficiente para promover la búsqueda del comportamiento agresivo, destacando su relación con la recompensa. Adicionalmente, este núcleo se involucra con una función causal del miedo, lo que es de gran consideración ya que promueve la agresividad debido a que se activa después de un evento que desencadena este sentimiento. (12,24)

Por otro lado, se descubrió que las neuronas del hipotálamo mediobasal que expresan el receptor de Neurokinina-1, aumentan su actividad durante encuentros agresivos. De igual manera, la eliminación de estas neuronas o la supresión de sus receptores reduce drásticamente la capacidad de ataque del individuo. (21) De este modo, el hipotálamo posterior mostró que tras su destrucción o separación entre sus conexiones, resultó en la disminución del comportamiento

agresivo y por el contrario, su estimulación lo genera. El comportamiento agresivo impulsivo se ha relacionado con el desequilibrio entre controles inhibitorios corticales de arriba hacia abajo y los impulsos límbicos de abajo hacia arriba de acuerdo a las vías de interacción que se comunican entre sí. (7)

El área preóptica media (MPOA) se ha visto especialmente relacionada por un factor de transcripción “FosB” específico de ésta zona, que al ser modificado por medio de un virus y por lo tanto afectar su función resultó en la disminución de la capacidad para copular e indujo agresión de los machos a las hembras en roedores. (12) Sin embargo, la optogenética en esta área facilita el acto sexual en el género masculino, demostrado en roedores. (24)

Corteza prefrontal

La corteza prefrontal es una de las estructuras cerebrales más importantes en el comportamiento humano, no solo por ser una de las áreas con mayor número de conexiones encefálicas, sino también por su relación directa con la capacidad de juicio, moralidad y ética. El estudio de esta parte de la corteza es cada vez de más relevancia en el aprendizaje de los fundamentos fisiológicos de la consciencia humana, así como de un gran número de trastornos neurológicos y psiquiátricos. (25)

La región prefrontal se ve implicada en los procesos comportamentales debido a su función regulatoria y de control emocional, su actividad contribuye a la determinación del valor de los estímulos recibidos y a su vez a la respuesta frente al mismo, lo que implica el proceso de conceptualización de objetivos teniendo en cuenta las consecuencias de acciones específicas. (4,26,27) En el control emocional, la corteza prefrontal se encarga de inhibir desencadenantes de la agresión por medio de la modulación de centros subcorticales, cobrando un papel muy importante en la funcionalidad cotidiana en el ser humano. (27) En niños con bajos niveles de

control inhibitorio se evidencia la incapacidad de resistir reacciones de ira ante la frustración y “la gratificación por su externalización”. (26) Asimismo, la región orbitofrontal cuenta con un papel inhibitorio y de control emocional, sin embargo, esta se ejerce sobre el sistema límbico en áreas como la amígdala. (7,27) En consecuencia, al producirse una alteración en esta región evidencia un mayor comportamiento agresivo. (23)

La agresión impulsiva se ha visto especialmente relacionada con la disfunción de esta parte específica de la corteza. Por lo anterior, fallas a este nivel se asocian con irritabilidad, impulsividad o inclusive mayor incidencia agresiva por su destrucción, entre otros. (4,7,27) Además, el momento de su activación más significativa está evidenciada por un mayor flujo sanguíneo, en el cual ocurre en la inhibición de las expresiones faciales de ira, demostrados por estudios en el que comparan esta función. (7) Asimismo, se ha considerado que la reducción de la materia gris y el volumen particularmente de la corteza cingulada anterior se asocia con este tipo de comportamiento. (4)

La corteza prefrontal desarrolla una función esencial en el control de regiones subcorticales relacionadas con procesamiento de estímulos amenazantes, los que en un gran porcentaje de casos se asocian a frustración. Dentro de las divisiones del área prefrontal relacionadas con el control de la conducta agresiva se destaca la corteza prefrontal ventrolateral (vlPFC). (27) Esta área desempeña funciones diferentes en cada hemisferio cerebral: mientras que en el hemisferio izquierdo el vlPFC se ve relacionado con el control de los impulsos (tanto consciente como inconscientemente), en el hemisferio derecho se relaciona exclusivamente con el control consciente. Lo anterior es de especial importancia si se tiene en cuenta que el autocontrol es crítico a la hora de la inhibición de impulsos agresivos. (27)

De esta forma, el área ventrolateral de la corteza prefrontal derecha (rVLPFC) se ha visto involucrada en diversas actividades relacionadas con el autocontrol, tales como la función

motora, el comportamiento riesgoso y emociones. (27) Su estimulación mediante una técnica no invasiva de estimulación cortical (tDCS) utilizando corrientes de bajo voltaje a través de electrodos posicionados en el cráneo, se ha relacionado con la disminución del comportamiento agresivo en diferentes estudios. En contraposición, la estimulación anodal (que favorece la excitabilidad neuronal) del área ventrolateral de la corteza prefrontal izquierda (IVLPFC) aumenta considerablemente la agresividad asociada a frustración, lo que soporta la teoría de asimetría frontal para este comportamiento. Las emociones provocadas por incumplimiento de objetivos, como la ira, tienen que ver con una mayor actividad de la corteza prefrontal izquierda, razón por la cual la estimulación de sus estructuras conlleva a mayor agresividad. (27)

Distintas divisiones de la corteza prefrontal han demostrado tener importantes roles diferenciales en cuanto al control de la agresividad. La corteza prefrontal infralímbica, la corteza orbitofrontal (COF) y la cara medial, siendo las últimas dos partes de la denominada corteza frontal límbica, que se posiciona desde la cara medial hasta la ventrolateral. (7,21) La cara medial se involucra en el control de agresividad, especialmente reactiva, pues estudios mostraron asociación con menor actividad del mismo y mayor actividad subcortical temporal excesiva, región que contiene a la amígdala y que la corteza precisamente controla. (7)

Estudios demostraron que la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal retrasó el inicio de ataques y otras manifestaciones hipotalámicas de ataque, lo que representa una evidente relación entre la actividad de subáreas prefrontales y la disminución de conductas agresivas. (21) Asimismo, lesiones en la COF demostraron inducir un aumento significativo de agresividad en estudios en animales. La porción basal de esta área cuenta con circuitos importantes que llegan a la amígdala, permitiendo la recepción de estímulos sensoriales externos desde allí y así brindar información para su análisis y posterior acción en función de los mismos, lo que explica su actividad antiagresividad. Esta conexión explica la excitación emocional en situaciones

agresivas, pues deben pasar por el centro del tronco encefálico y médula espinal, ocasionando aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca. (4,7)

De la misma forma que en el caso de la COF, las lesiones bilaterales de la corteza prefrontal medial (CPFM) aumentan la agresividad, mientras que su estimulación eléctrica sin actividad de la COF suprime el inicio de un evento agresivo. (12,21) No obstante, La CPFM parece inhibir esta conducta a través de un mecanismo distinto a la COF: esta área parece inhibir las conexiones a otros centros proagresivos como el VMHvl y la amígdala medial. (21) La estimulación de la CPFM tuvo otros hallazgos interesantes en el estudio no solo de la conducta agresiva, sino de otra variedad de comportamientos relacionados con la reacción ante una situación desafiante. Se demostró que la estimulación de las proyecciones de la CPFM dirigidas al rafe dorsal induce un aumento en la movilidad en modelos donde se evalúan distintas reacciones ante estímulos estresantes. Los hallazgos de este experimento sugieren que una de las vías de la CPFM controla, al menos parcialmente, la selección de una conducta particular ante una situación desafiante. (21)

Este hallazgo coincide con los de estudios que demuestran que la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) regula la agresión reactiva de la misma forma. Estudios proponen que la actividad de esta estructura inhibe las señales proagresividad provenientes de la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal (PAG), lo que explica por qué lesiones que comprometen su funcionalidad favorecen encuentros agresivos. (9) No obstante, otras investigaciones sugieren que la vmPFC en conjunto con la amígdala y el núcleo caudado contribuyen de manera fundamental a la capacidad cerebral de dar valor a acciones y objetos, lo que indica que su actividad inhibitoria sobre la agresividad puede relacionarse más con la relación costo-beneficio de una conducta al permitir comprender a profundidad las consecuencias de una acción específica. (9) En términos de agresividad esto se traduce en que la

vmPFC inhibe la agresividad al proveer la capacidad de comprender que suelen haber respuestas más óptimas que las agresivas, esta información es probablemente utilizada por otras regiones, como la corteza frontal dorsomedial y la corteza insular anterior (AIC), que a su vez contribuirán en la toma de la decisión sobre si iniciar un encuentro agresivo o no. Así, las lesiones de esta área aumentan la agresividad no porque esta área inhiba propiamente la conducta agresiva, sino porque su destrucción reduce la capacidad de mediación costo-beneficio de realizar un acto impulsivo de agresividad. (9)

Otra área de importancia es la corteza dorsolateral, cuya función se relaciona directamente con la planeación y organización de la conducta y el comportamiento agresivo, especialmente de naturaleza reactiva. (23) La estimulación de esta área por medio de tDCS demostró generar una menor probabilidad de cometer agresión física especialmente sexual. Un estudio evidenció que ésta se puede considerar secundaria al efecto en la percepción de estos actos como más moralmente erróneos. Los resultados concuerdan con la comprensión mecanicista de la etiología de la violencia sexual y la deficiencia de zonas en las que subsisten la cognición moral y emoción. (3)

Amígdala

La amígdala es una estructura fundamental en el control emocional, social y de una variedad de conductas como la sexual, alimenticia y agresiva. (7,11,12,22) Tradicionalmente se ha considerado como un punto de mediación entre los centros corticales de toma de decisiones y estructuras subcorticales como el hipotálamo y el tallo cerebral, como se evidencia en su función en la detección de amenazas externas y con la excitación previa a la respuesta de lucha y huida a través de sus conexiones con estructuras del tronco cerebral. (7,11,12)

En cuanto a la agresividad, resulta de suma importancia esclarecer tanto sus divisiones internas como las conexiones que establece con otros centros encefálicos. El estudio de los núcleos amigdalinos ha sido complicado en humanos, no obstante, se han identificado al menos dos centros importantes en la génesis de la agresividad: los núcleos central y medial. Cada uno de estos centros parece tener una función distinta en los paradigmas de estudio de esta conducta en modelos animales (agresividad territorial, maternal, agresividad predatoria, etc.). (11)

Como en el caso de otros centros cerebrales, el estudio de la amígdala se ha realizado a través de distintos métodos, siendo los más importantes el estudio de lesiones cerebrales, la estimulación eléctrica y a través de marcadores de actividad neuronal. (11) Una recopilación de estudios de lesiones amigdalinas evidencia que la destrucción completa de la amígdala conlleva a la disminución de la agresividad en el paradigma del intruso (agresividad territorial) en distintas especies (ratones, lagartijas, cerdos, monos), estos hallazgos son congruentes con los presentados por otras investigaciones en las que se demostró que el aumento de actividad amigdalina se correlaciona con aumento en agresividad en general. (4,7,11) No obstante, se logró demostrar que la sección de la amígdala basolateral y medial producen el mismo efecto. (4,11)

La destrucción completa de la amígdala también tiene repercusiones sobre otras conductas: al realizarse en neonatos tiene efectos prosociales, produciendo relaciones más amables. (11) Asimismo, la destrucción de esta zona produce dificultades en la respuesta al miedo condicionado y, consecuentemente se vinculan con tendencia a la violencia. (7) En otras especies conllevó a la promoción de conductas sexuales, lo que posteriormente se relacionó con la lesión específicamente de la amígdala corticomedia, que tiene influencia sobre conducta sexual sin asociación con agresividad. (7,11)

Estudios realizados a través de estimulación eléctrica demostraron que la activación específica de la amígdala no induce agresividad, pero si facilita la síntesis de una conducta

agresiva al estimular otras áreas asociadas a este comportamiento (el PAG o el hipotálamo mediobasal). Un ejemplo claro de esto es que la estimulación simultánea de la corteza amigdalina y la amígdala medial reduce el periodo de latencia de ataque (aumenta agresividad).

(11) Asimismo, estudios de sección amigdalina también han demostrado que una de las funciones de la amígdala basolateral es captar información sensorial proveniente de la corteza y el tálamo. (4)

Por otro lado, se demostró que la amígdala central y medial desempeñan funciones opuestas y complementarias en cuanto a la agresividad predatoria. Mientras que la estimulación de la amígdala basal y medial se asocia a conductas agresivas de defensa, la estimulación del núcleo central tuvo el efecto contrario. Asimismo, la estimulación de la amígdala central y de centros hipotalámicos inhibió la agresividad predatoria. Los hallazgos de estos estudios coinciden con los obtenidos de las investigaciones realizadas a partir de lesiones cerebrales: la amígdala desempeña un rol importante en la agresividad, pero estos estudios permitieron diferenciar la función de algunos de sus núcleos: la amígdala medial promueve la defensa agresiva e inhibe la agresividad predatoria y la amígdala central promueve la agresividad predatoria. (11)

Los estudios que utilizaban neuromarcadores de actividad neuronal llegaron a resultados relativamente similares a las investigaciones mencionadas anteriormente: La amígdala se ve activada de manera importante durante eventos agresivos en animales, principalmente su núcleo medial. La amígdala central no se activó de manera significativa al exponer al animal a distintos paradigmas de agresividad, incluso en un estudio se demostró una asociación negativa entre la actividad de la amígdala central y manifestaciones de agresividad. De esta forma, se refuerza la idea del rol diferencial de los núcleos amigdalinos en el comportamiento agresivo. (11)

El estudio a profundidad del rol diferencial que desempeña la amígdala central y medial en los distintos tipos de agresividad permitió llegar a las siguientes conclusiones: la amígdala

central se relaciona principalmente con la agresividad predatoria y la medial con la agresividad relacionada con la rivalidad. En diferentes experimentos se demostró que las lesiones en la amígdala central anulan conductas depredadoras en distintos modelos animales. Asimismo, se comprobó que la amígdala central envía señales a los centros hipotalámicos de agresividad predatoria, principalmente el hipotálamo lateral. Por otro lado, la estimulación de la amígdala medial, basal, anterior y cortical inhibió las conductas depredadoras estudiadas. (11)

Resulta importante entender que las funciones de la amígdala medial y central en la agresividad hacen parte de circuitos independientes que se vinculan con otras estructuras encefálicas. En el modelo de agresividad rival (amígdala medial), se destaca la función del hipotálamo medial y en el modelo de agresividad predatoria el hipotálamo lateral. (11,23) No obstante existen modelos de agresividad en donde ambos núcleos amigdalinos se activan simultáneamente, estimulando de igual manera los circuitos neuronales de los que hacen parte como fundamento biológico de la conducta agresiva. (11)

Otra conclusión que surgió como resultado de estos estudios es que la agresividad asociada con estados de hiperactividad son resultado de exacerbaciones de estados de rivalidad y se asocian principalmente a la actividad de la amígdala medial sin actividad del núcleo central. Por otro lado, los tipos de agresividad asociados a baja excitación se encuentran bajo control simultáneo de los núcleos amigdalinos central y medial. (11)

Circuitos

Todas las estructuras anteriormente nombradas tienen un papel importante sobre el comportamiento agresivo y aunque ciertos aspectos son específicos de cada zona, la gran mayoría funcionan o se inhiben por la retroalimentación de otra estructura, generando una respuesta como producto de los aportes que se hace en la totalidad del circuito, tal como un

engranaje. En particular, la inhibición conductual es importante para “controlar” el desarrollo de la agresividad impulsiva. El adecuado funcionamiento de éste, dependen de la integridad y adecuada comunicación entre estructuras como la corteza dorsomedial, ínsula anterior y giro frontal inferior. (9)

La amígdala tiene conexión entre su porción lateral y anterior por medio de la vía estría terminal y amígdalofugal ventral. (7) Estudios demostraron el incremento de la proteína C-FOS en la amígdala central y medial, estría terminalis, hipotálamo ventro lateral, núcleo accumbens, corteza orbitofrontal, sustancia gris periacueductal y el raqué dorsal, lo que se correlaciona con aumento de la agresividad en ratones, mientras que se produjo el efecto contrario en vmPFC y septum lateral. Dentro de estos patrones de actividad pro-agresividad se identificaron distintos grupos de circuitos neuronales similares a los que inducen la iniciación y ejecución de agresiones proactivas. (21)

De acuerdo a lo anterior, cabe resaltar que la vmPFC impide la respuesta agresiva medida por la amígdala, el hipotálamo y la PAG. Las lesiones en esta área implican mayor expresión de agresividad, especialmente la de origen impulsivo a través del aumento de la respuesta de la amígdala a estímulos amenazantes. Otro estudio que apoya su papel es la evidencia del aumento de la actividad de la PAG a medida que se aproxima la amenaza o a medida que incrementa el nivel de castigo aplicado con la disminución de la actividad vmPFC (el último no siempre debe ser estudiado). (9)

Respecto a los circuitos mencionados previamente, la respuesta que se obtiene de estas en consecuencia a las amenazas agudas necesariamente se debe involucrar el deseo de represalia, pues en los casos de el paradigma de la agresión de Taylor y el paradigma de la agresión por sustracción de puntos con castigos altos al competidor generan actividad en la amígdala, el hipotálamo y el PAG. La población con mayor riesgo de agresión impulsiva (trastorno explosivo

intermitente, desregulación grave del estado del ánimo y trastorno límite de la personalidad) tienen una mejor capacidad de respuesta en las mismas regiones. Asimismo, se puede considerar que las lesiones de la vmPFC intensifican la expresión de agresión impulsiva debido a la incapacidad de valorar adecuadamente los beneficios y riesgos que esta conducta puede generar. Por lo tanto, se puede deducir que la agresividad reactiva, aunque se define como una respuesta automática, tiene un componente de elección. (9)

Por otra parte, varios núcleos de la estría terminalis, en conjunto con aferencias del núcleo de la cama del tracto olfatorio y el núcleo medial amigdalino (MeA) llevan estímulos con información sensorial al HAA, lo que se traduce en excitación y ataque. El rol que desarrolla el MeA es de gran trascendencia ya que se encuentra especialmente activo durante la lucha, la reproducción y la emisión de mensajes macho-hembra en ratones. Su función se ha vinculado principalmente a conductas de ira defensiva, inducida por el hipotálamo medial a través de transmisores como la sustancia P al actuar sobre el receptor de neurokinina-1 en la amígdala medial. (21,22)

El hipotálamo tiene un área especialmente dedicada al procesamiento de la información sensorial relacionada con la conducta agresiva, esta es la anteriormente denominada HAA. Dicha área cuenta con una alta cantidad de aferencias y eferencias que determinan las conexiones con múltiples zonas encefálicas asociadas a la expresión de esta conducta. Dentro de las conexiones más importantes se encuentran las establecidas con las estructuras límbicas que, en general, tienen gran impacto en la modulación del hipotálamo. (7,21)

De otro modo, la diferenciación del tipo de agresividad tanto proactiva como reactiva se puede explicar desde las diferentes estructuras neuronales que determinan una ruta específica para cada una de ellas. La amígdala, hipotálamo y la región periacueductal gris son un conjunto de estructuras que actúan como un sistema de alerta frente a una amenaza repentina, que se

activan para generar una respuesta reactiva. Para tener la posibilidad de tomar alguna de estas rutas, la vmPFC determina de manera parcial la activación de las estructuras de amenaza temprana en la agresión impulsiva. La vmPFC la corteza dorsomedial y la ínsula anterior se basa en el refuerzo de la conducta según la elección dada por la situación, Sin embargo, al ser afectada el área de la vmPFC se evidenciará aumento del comportamiento impulsivo tras afectar la toma de decisiones por refuerzo. (9)

En lo que respecta a la agresividad reactiva, el hipotálamo recibe estimulación desde la amígdala medial, quien por su parte, lleva una estimulación excitadora a la sustancia gris periacueductal dorsal del tronco encefálico. La sustancia gris también envía señales excitadoras con el locus coeruleus y el núcleo solitario, las cuales intervienen en la respuesta autónoma característica de este comportamiento a partir de estructuras como el nervio trigémino y facial, interviniendo en la vocalización, apertura bucal, etc. (7) Cabe mencionar que, hay estudios en animales indican que el circuito implicado en la agresión impulsiva va desde la amígdala medial, a través de la estría terminal hasta el hipotálamo medial y a la mitad dorsal del PAG. Este mismo en humanos, se ve implicado no solo en la conducta impulsiva sino también con la frustración y la provocación social. Lo anterior se apoya al evidenciar mayor actividad en la amígdala, el hipotálamo y el PAG, las cuales también responden a estímulos frustrantes. (9)

Para la agresividad proactiva, el hipotálamo lateral obtiene estimulación excitadora desde la amígdala medial y lateral e inhibitoria desde la porción medial de la amígdala, el tronco encefálico y la sustancia gris periacueductal ventrolateral. Entre estos dos circuitos existe un sistema antagónico, es decir, que la actividad de una vía inhiba de forma simultánea la otra vía, teniendo en cuenta la dominancia del tipo de agresividad tanto reactiva como proactiva que puede estar involucrada en esa situación. (7)

El circuito que regula parcialmente la conducta sexual y agresiva se encuentra íntimamente relacionado con algunos factores endocrinos, principalmente hormonas sexuales. Por esta razón, algunos de los principales centros que controlan estas conductas confluyen en el hipotálamo, septum lateral, amígdala y el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) que expresan receptores de estrógenos tanto hombres como mujeres. La influencia de la actividad de estos receptores es tal, que su supresión genética elimina completamente la conducta agresiva. (21)

Así, el hipotálamo ejerce una función como punto de convergencia de múltiples señales provenientes tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema endocrino. Es relevante destacar que la confluencia de esta multiplicidad de señales hace parte del proceso de toma de decisiones, las cuales tienen relación en gran medida con la agresividad y la reproducción. (21)

Mecanismos Neurobioquímicos

En la regulación del comportamiento agresivo se han vinculado gran cantidad de moléculas con la capacidad de interactuar en las estructuras cerebrales según la disponibilidad de receptores, lo que delimita zonas cerebrales específicas que van a determinar su acción generando liberación de otras sustancias o incluso contraponiéndose ante éstas. Según el papel que juega en la síntesis y/o mantenimiento de este comportamiento se verán involucrados en mecanismos estimulantes, inhibitorios o moduladores. Los hallazgos aún dan un panorama incompleto, pero ayudan a comprender sus principales componentes involucrados. (6,28)

Mecanismos estimulantes

Hipocretina/Orexina

Los cuerpos neuronales de Orexina se encuentran localizadas en el hipotálamo dorsomedial y lateral, específicamente en los núcleos perifornical y magnocelular, que presentan proyecciones sobre el locus coeruleus, el septum, amígdala, habénula lateral (LHb) y estría terminalis, áreas reconocidas por su papel en la agresividad y las últimas tres por la expresión de receptor de Orexina. Éstas neuronas sintetizan el neuropéptido del que procede su nombre, la Orexina o Hipocretina, detallado por primera vez en 1998, del cual se describen dos tipos el A y el B, secretados en igual proporción a partir de la pre-orexina. (13,28–31)

Este neuropéptido se ha visto implicado en la regulación de múltiples funciones fisiológicas por su interacción con los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y el sistema simpático-adrenal.medular (SAM) como la regulación del ciclo vigilia-sueño, búsqueda e ingesta de alimento, en la selección de la preservación o eliminación de las memorias del miedo, el estado del ánimo, respuesta defensiva ante factores generadores de estrés, homeostasis, nocicepción y regulación autonómica. Recientemente por su alta concentración en la amígdala de

pacientes epilépticos en reacciones agresivas, se ha relacionado con este comportamiento. (13,28–31)

Cuenta con dos tipos de receptores Orx 1 y Orx 2 que interactúan con sus ligandos en la misma proporción, sin variabilidad en la afinidad. Su acción se ha asociado con la interpretación de eventos durante las interacciones sociales y por lo tanto su de episodios de agresividad con diversos mecanismos que pueden afectar al neuropéptido, sus receptores o sus vías. Los resultados de un estudio en el que la inyección de agonistas Orx 2 en ratones presentan mayor respuesta hacia la huida en comparación con el grupo de antagonistas que expresan mayor respuesta hacia el enfrentamiento junto con mayor concentración de corticosterona sérica. (13,30,31)

En el desarrollo de investigaciones y el interés que genera como posible blanco terapéutico, que desde la medicina tradicional cuenta con el Yoyukansan, que consiste en la mezcla de siete tipos de hierbas usado comúnmente para irritabilidad, insomnio, depresión, etc. a través de su agonista serotoninérgico. Recientemente se asocia con la disminución de la excitabilidad de las neuronas de Orexina, afectando la secreción de este neuropéptido pues disminuye los niveles séricos. Su disminución incurrió en la disminución del comportamiento agresivo acompañado de la inhibición en la secreción de Serotonina. (31)

La habénula lateral (LHb) del hipotálamo lateral presenta actividad disminuida en las neuronas secretoras de Glutamato y por lo tanto expresan su transportador vesicular (vGlut2) en población agresiva, las más numerarias de la estructura. Pero también posee un pequeño grupo neuronal que representa el 18% y expresa ácido glutámico descarboxilasa 2 (AGD 2). Estas neuronas ejercen un papel inhibitorio sobre el resto de grupos celulares de la LHb y por el contrario se encuentran activas en el momento de la interacción agresiva e incluso se inactivan en un lapsus previo a la retirada, expresando su papel como un potencial agente evaluador y/o

gratificador de las interacciones sociales agresivas a través de la inhibición del cerebro medio. (28)

Sin embargo, este mecanismo varía en una población establecida como no agresiva en la que se activa, y el efecto es creciente con la exposición repetida a lo largo de los días, que de no ser por su interrupción actuarían en la aversión de la acción, contrario a la única función excitatoria aceptada antes de este estudio. (28)

La orexina modula estas neuronas gracias a los receptores Orx presentes en el 99% de las neuronas GAD2 además de su estrecha relación con sus axones, contrario a la expresión del 10% en las neuronas vGlut2. En ratones agresivos se evidencia mayor expresión de los receptores en células GAD2, especialmente las de tipo Orx 2 tras interacciones agresivas repetitivas y también modula la intensidad de agresión. (28)

Además, la estimulación optogenética con fotometría de fibra in vivo de los terminales de orexina en la LHb aumenta la actividad de las neuronas GAD2 y por el contrario la disminuye en el restante de neuronas de la estructura, aumenta el tiempo de reacción agresiva y disminuye la latencia de los mismos en ratones identificados como agresivos, aunque esta acción por sí sola no es suficiente para iniciar la acción en los ratones no agresivos. La inhibición por el contrario disminuye el tiempo y aumenta la latencia de interacciones agresivas, en los ratones agresivos y no en los no agresivos. (28)

Como no inicia el acto de agresión, pero sí aumenta la búsqueda de ambientes agresivos se considera que estos resultados sugieren una relación de la agresividad como producto de la búsqueda de recompensa, ya que es necesaria para determinar la elección. La recompensa aumenta por cada acción agresiva, por lo que favorece la repetición y prolongación tras el refuerzo positivo. Es decir, aumenta la sensibilidad de recompensa expuesta con la tendencia a

una mayor elección de espacios y acciones agresivas por la gratificación secundaria a la dominación en ratones. Se pueden deber a sus conexiones con centros como el hipotálamo ventromedial y la amígdala medial. (13,28)

En esta activación motivacional que impulsa la interacción social y la agresión requiere de la actividad de la Orexina, y puede ser la vía cuando se requiere mayor esfuerzo o estímulos externos para la recompensa, similar a la adicción de drogas. (17) También se apoya en el condicionamiento del miedo que surge desde la habénula lateral la interacción de Orexina con las neuronas gabaérgicas, no solo por los hallazgos con los agonistas Orx 2 sino por su actividad en condiciones agudas de alta excitabilidad. (13,28–30)

Otra vía por la que se ha visto irrupida la función de la Orexina es por variantes en los genes que codifican sus receptores. El gen HCRTR1 codifica el receptor Orx 1, envuelto en el comportamiento agresivo tras la generación de variantes por sustitución en el exón 7 (rs2271933), que favorece la fosforilación de Serina, influyendo sobre la transducción de señales del receptor Orx 1. Se correlacionó con alta agresividad con alta hostilidad, agresión física, potencia problemas de regulación del comportamiento y enfado, sin diferencias significativas por sexo. (13,29)

También se asocia con mayor participación en accidentes de tránsito fuertemente relacionados con estados agresivos además de mayor reincidencia de consumo de alcohol al volante y fuera de éste, que a su vez se asocia con actos agresivos físicos. (32) La relación es suficientemente fuerte como para no depender del ambiente, especialmente en hombres, ya que las experiencias no influyen, contrario a la alta actividad neural en las zonas específicas de ira y habilidades de búsqueda, de especial importancia en la agresividad proactiva. Esto es sugerente de su importancia en la formación, control y respuesta de la agresividad. (13,29)

Estas asociaciones son más sólidas con la presentación homocigota A/A de la variante en comparación con los portadores heterocigotos G/A. En las mujeres homocigotas esta relación positiva depende de la experiencia de acontecimientos vitales adversos, por la sensibilidad a la búsqueda e insaciabilidad a la recompensa del comportamiento agresivo que, a pesar de estar presente en los dos sexos, es más significativo en los hombres. Igual debemos tener en cuenta las diferencias de personalidad, en general los hombres expresan mayor impulsividad, además de mecanismos dopaminérgicos que configuran la recompensa. (13,29)

La tendencia de búsqueda del refuerzo positivo también es menor en los heterocigotos, lo que explica el menor impacto en su comportamiento y refuerza el mecanismo de recompensa por el que regula el circuito orexigénico. (13,29) Otro estudio, evidencia que la presencia de la variante A disminuye la actividad de zonas como la corteza frontal inferior y al contrario con especial activación en el locus coeruleus, la cual recibe proyecciones de Orexina con alta expresión del receptor Orx 1, resulta en aumento de la liberación del neuropéptido en la amígdala a medida que aumentaba la respuesta iracunda. (13)

Óxido nítrico (NO)

El óxido nítrico es una molécula pequeña con alta capacidad de difusión implicada en una gran cantidad de funciones orgánicas (vasodilatación, respuesta inmune, relajación de músculo liso) y funciones cerebrales como el aprendizaje, la neurotransmisión, la memoria, las emociones y el control de impulsos (33–35). Su síntesis se realiza a partir de la L-arginina a través de las enzimas óxido nítrico sintasas (NOS). Existen 3 isoformas de esta enzima, la neuronal (NOS1 o nNOS), la endotelial (eNOS) y la INOS, cuya expresión no se da de forma constitucional sino como resultado de estimulación, generalmente por citocinas proinflamatorias (35).

Estudios iniciales indicaron que la disminución de este transmisor a través de alteraciones en la NOS1 conlleva a un aumento en la conducta agresiva. No obstante, diversas investigaciones han demostrado que la deficiencia de este transmisor conduce a alteraciones comportamentales de manera contradictoria: en algunos experimentos se ha relacionado con aumento de la agresividad y dificultad para iniciar relaciones sexuales, otros han evidenciado alteraciones de conductas sociales, disminución en la atención e hiperactividad y otros han hallado disminución en la agresividad (34).

Gran parte de los estudios han profundizado en las implicaciones que tienen las variaciones de la NOS1 sobre la agresividad. Se demostró que un alotipo del gen de la NOS1 se asocia con aumento significativo de auto y heteroagresión. Asimismo, se evidenció en estudios animales que la ausencia del gen que codifica para la enzima NOS1 conlleva a una conducta altamente impulsiva y agresiva (34). Estudios que investigaron un polimorfismo del gen de la NOS1, denominado NOS1 ex1f-VNTR, no obtuvieron resultados congruentes sobre la funcionalidad de esta alteración, aunque se evidenció una clara diferencia en la expresión de la NOS en machos y hembras, así como una asociación con la severidad de trastornos con alto riesgo de conductas agresivas como la esquizofrenia, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad y la enfermedad de Alzheimer (33,34).

A pesar de la fuerte asociación genética descrita, se demostró que la exposición a eventos vitales de alto estrés emocional se asocia con incremento en la impulsividad desadaptativa en individuos que tengan el genotipo de riesgo. Este hallazgo indica que la manera a través de la cual la actividad de la NOS1 y sus alteraciones se asocian a conductas agresivas e impulsivas pueden ser modificadas por elementos ambientales (34). Las alteraciones comportamentales que se producen como resultado de este polimorfismo se manifiestan de diferentes maneras dependiendo de si el individuo afectado es homocigoto o heterocigoto para la mutación. No

obstante, se encontró de forma común que los hallazgos de heredabilidad de agresividad son en todos los casos mayor en machos que en hembras (34).

Los resultados de estos estudios indican que el genotipo descrito (NOS1 ex1f-VNTR) genera mayor agresividad e impulsividad en machos. Este hallazgo es congruente con los resultados de estudios en animales que demuestran que existen diferencias sexuales significativas en la expresión de la NOS1 como resultado de la estimulación hormonal gonadal, lo que se traduce en diferencias en los patrones de actividad neuronal en circuitos asociados a comportamientos agresivos e impulsivos (34).

Otras investigaciones en animales demostraron que la actividad de la NOS1 modula el eje HPA en situaciones de estrés. Niveles anormales de expresión de esta enzima se correlaciona de manera directa con alteraciones en la expresión del estrés, lo que influye directamente sobre el control de la agresividad y la impulsividad (34).

Por otro lado, se ha descrito una importante relación entre el NO y la serotonina que puede explicar parcialmente las implicaciones de la actividad del óxido nítrico sobre la agresividad. En los ratones knock-out C57BL6 con variaciones estructurales de NOS-1 se encontró aumento de la agresividad y disminución del metabolismo de serotonina cerebral. Al tratar estos ratones con una agonista de los receptores de 5HT1A se encontró disminución de la agresividad, lo que indica que el NO tiene un importante rol en la homeostasis de serotonina cerebral y puede tener una alta importancia clínica en el abordaje de los trastornos psiquiátricos relacionados con alteraciones en la serotonina (34).

Asimismo, se demostró que existen mecanismos diferentes a los mencionados mediante los cuales las alteraciones en el NO disminuyen la agresividad. Uno de los más importantes es la reducción en la degradación de transmisores monoamínicos en ratones mutantes con supresión

de NOS-1, lo cual produce disminución de noradrenalina asociado a una pérdida de la función de la MAO(8,33) (por compensación de la pérdida de actividad del NO) que se asoció con aumento en la agresividad impulsiva en humanos y ratones. (33)

Mecanismos inhibitorios

Nicotina

Los receptores nicotínicos de acetilcolina se encuentran en relación con trastornos neuropsiquiátricos, de atención, estado de ánimo e impulsividad. Dentro del comportamiento agresivo tiene un rol importante el gen "CHRNA7" procedente del cromosoma 15, encargado de codificar el receptor alfa 7 nicotínico de acetilcolina (alfa-7 nAChR), un canal de iones permeables al calcio, presente en múltiples regiones cerebrales, especialmente en la corteza y el hipocampo (36,37).

La región en la que reside este gen es muy propensa al *copy number variations*, con supresiones que resultan en fenotipos de agresión persistente, esquizofrenia o el llamado "síndrome de microdeleción 15q13.3". En un estudio se encontró una importante prevalencia de las supresiones de CHRNA7 en niños y adolescentes tratados con Risperidona por indicaciones agresivas, sugiriendo nuevamente una asociación entre el CHRNA7 y el comportamiento agresivo (37).

Un estudio desarrollado en ratones acerca de los receptores codificados por este gen, partió desde 3 aspectos de la agresividad, la ofensiva, defensiva y depredadora (proactiva). Dentro de la agresividad ofensiva está la posibilidad de que el hipocampo ejerce un efecto modulador sobre regiones implicadas en la agresión, como lo es el hipotálamo. De acuerdo con lo anterior, hay dos perspectivas que pueden ser tomadas en cuenta: la anatómica ("de abajo hacia arriba") o la cognitiva ("de arriba hacia abajo"). De este modo, un estudio con estimulación eléctrica en gatos,

en el que sus implantaciones estaban a nivel del hipotálamo lateral, hipocampo dorsal y ventral tuvieron como resultado que dicha estimulación del hipotálamo por sí solo generó una respuesta de ataque. Sin embargo, no sucedió la misma situación con el hipocampo, pues este no generó ninguna respuesta relacionada. No obstante, la estimulación combinada tanto con el hipocampo dorsal junto al hipotálamo evidenció que se retrasó el ataque, mientras que con el hipocampo ventral se disminuyó este tiempo de respuesta (36).

En el hipocampo dorsal hay expresión de α -7 nAChR sobre varios subtipos de interneuronas gabaérgicas, sin embargo, no ocurre esta expresión en células granulares glutamatérgicas. Es probable que la nicotina y los agonistas de α -7 nAChRr tengan actividad inhibitoria sobre las células granulares mediante la estimulación de células en musgo (encargadas de activar las interneuronas gabaérgicas) obteniendo como resultado un efecto antiagresivo. Cabe destacar que, las células en musgo tienen un rol sustancial en la memoria espacial, el cual puede ser fundamental para las interacciones sociales y agresivas, además de que en este tipo de células también se expresa α -7 nAChR en su cubierta (36).

Siguiendo con el segundo aspecto, en la agresión defensiva se considera que dosis bajas de nicotina disminuye la agresión sin reducir la actividad locomotora de forma global. Por lo anterior, se ha evidenciado que la administración de nicotina en forma aguda a los ratones abolió las mordeduras agresivas en consecuencia de un estímulo de choque o repentino que pueda provocar una respuesta de ataque. En cambio, la suspensión repentina de la administración de nicotina tras una aplicación crónica, mostró como resultado el aumento de mordeduras secundario al mismo estímulo. En cuanto al tercer aspecto, o sea, la agresión depredadora generada por el impulso de la caza, se involucra el mecanismo de circuito en cual incluye la amígdala central, la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo y varios núcleos del tronco encefálico produciendo acciones de mordeduras letales (36).

Existe una hipótesis que propone el uso de Nicotina como tratamiento de la agresividad en casos de supresión de un gen que codifica el α -7 nAChR. Un estudio desarrollado en humanos utilizó parches con 7 mg de Nicotina Transdérmica (NT) administrado como tratamiento para adultos con espectro Autista, en que sus resultados mostraron disminución de la irritabilidad y del comportamiento agresivo informado por los cuidadores, sin embargo, no hubo disminución en el sistema de calificación de ABC-I, por lo que no se puede descartar que aquellos resultados estén sesgados. No obstante, es importante mencionar que el tratamiento mejoró inesperadamente el ciclo sueño-vigilia completa o parcialmente en todos los sujetos de estudio, resaltando la correlación que existe entre los ritmos circadianos y la gradualidad de la agresión. Se cree que es por efectos indirectos posteriores a la supresión de α -7 u otra vía de señalización del NACHR (37).

Además de lo previamente tratado, este estudio no se puede aplicar a la población general ya que la muestra es bastante pequeña, pero da cabida a futuros estudios al demostrar que este tratamiento es seguro debido a que cuenta con efectos adversos mínimos que no se presentan en la totalidad de la muestra. Sin embargo, se debe considerar la posible sensibilización de nAChR con efecto de tolerancia a la nicotina causado por su inhibición tras administración crónica, contraria a su intención de administración inicial que sugieren múltiples estudios, aunque no los suficientes en humanos (37).

También, se debe tener en cuenta que las dosis del cigarrillo no son apropiadas para la activación de α -7 nAChR por su baja afinidad con la nicotina (37). No obstante, la concentración de nicotina que contiene un cigarrillo sí puede generar cambios en aspectos como la cognición, ansiedad y agresión, esto por la interacción que existe con los receptores nicotínicos de acetilcolina. Algunos de estos efectos están regulados por hormonas sexuales en humanos, especialmente en mujeres ya que logra inhibir la síntesis de estrógenos por medio del metabolito de cotinina que posee la nicotina. Este metabolito junto con otros alcaloides del tabaco se

encarga de inhibir la actividad de la aromatasas en los trofoblastos y las células de la granulosa por acción competitiva directa al sitio activo de la enzima (38,39).

Dopamina

Hasta el momento se han encontrado pocos hallazgos que relacionan a la dopamina con la conducta agresiva. Por ahora, las principales hipótesis surgen a partir de anomalías genéticas. Por ejemplo, un polimorfismo en el transportador de dopamina DAT1, se ha asociado con agresión en personas consumidoras de heroína y el DRD2 es más predominante en niños. También, este neurotransmisor ha mostrado una interacción especial con la variante C del 5-HTTLPR para incrementar la externalización del comportamiento agresivo en adolescentes. Asimismo, la variante DRD4 se ha asociado con la secreción de cortisol en la adolescencia. Es por esto, que se puede analizar que la dopamina se relaciona como componente importante para la síntesis de expresiones físicas en el comportamiento agresivo (6).

Por otro lado, en el área medial preóptica (MPOA) y el núcleo periventricular anteroventral (AVPV) del hipotálamo poseen grupos celulares encargadas de expresar la enzima tirosina hidroxilasa (TH), cuya labor es utilizar el aminoácido Tirosina para la conformación de la Dopamina (40). Además, se demostró que la ablación de las regiones previamente mencionadas genera un aumento en el comportamiento agresivo y a su vez, la simulación optogenética lo suprime (12). También, la enzima catecol O-metiltransferasa (COMT) tiene la función de inactivar neurotransmisores de catecolaminas, tal como la Dopamina. Existen diversos polimorfismos que se han descubierto sobre esta enzima, puesto que una de las más estudiadas es la “Val158Met” por su impacto tan significativo al disminuir hasta cuatro veces la actividad de este neurotransmisor (6).

Distinto a lo anterior, la tendencia de buscar placer sobre la recompensa secundaria de la actividad agresiva inicia en la red neuronal dopaminérgica del mesotelencéfalo, la cual se

conecta con la Orexina, descrito en su apartado propuesto (13). Se destaca que la estimulación de las neuronas dopaminérgicas están implicadas en la modulación de la agresividad y mecanismos de recompensa de acuerdo a las señales dadas. En consecuencia de lo anterior, se ha buscado una relación con el comportamiento agresivo, aunque los estudios han sido inconsistentes con sus resultados, se debe considerar el análisis con una población más significativa y con un adecuado control (28).

Mecanismos moduladores

Serotonina (5HT)

Es un transmisor íntimamente relacionado con un amplio número de funciones fisiológicas como el apetito, el sueño, la cognición, el estado de ánimo y las funciones ejecutivas (41). Su síntesis tiene lugar en los núcleos del rafe del tronco encefálico, a partir de donde se distribuye a otras estructuras anatómicas de importante intervención en la regulación del comportamiento agresivo como la corteza prefrontal, el hipotálamo y la amígdala (7). También desempeña funciones de vital importancia en los sistemas sensitivos, motores, emocionales y en las actividades superiores del SNC, teniendo especial influencia sobre la regulación de respuestas motoras, cognitivas y autonómicas. Este neurotransmisor tiene un especial impacto en el funcionamiento del SNC, a pesar de estar presente en un número relativamente pequeño de neuronas (alrededor de 120.000), dado por el gran número de conexiones distribuidas a lo largo del encéfalo y por su gran influencia sobre los sistemas catecolaminérgicos, glutaminérgicos, gabaérgicos y de oxitocina (21).

Diversos estudios han coincidido en que es la principal molécula vinculada a la conducta agresiva en humanos, lo que explica el gran énfasis que se le ha dado al estudio de los circuitos en los que participa y los mecanismos en los cuales dirige la conducta. No obstante, gran parte de

los procesos en donde se ve involucrada no han sido dilucidados completamente. (2,7,21) El impacto de estos estudios es de importancia, no solo para el entendimiento de la fisiología que subyace a esta conducta, sino también para la comprensión de un gran número de enfermedades mentales y sus posibles blancos terapéuticos (42).

Por décadas se ha estudiado la hipótesis que relaciona bajas concentraciones de serotonina cerebral con mayores niveles de agresividad. Investigaciones recientes han profundizado en esta correlación y han llegado a esclarecer elementos esenciales de los principios biológicos que la subyacen o la contradicen. Los avances en tecnología biomédica y estudios en animales han permitido determinar, a través de estudios imagenológicos, genéticos y neuroquímicos, algunos de los polimorfismos genéticos de genes relacionados con circuitos serotoninérgicos que se asocian con alteraciones comportamentales, especialmente aquellas que repercuten en la expresión de agresividad (42).

Investigaciones recopiladas por Boer y colaboradores demostraron que la actividad de algunos de los circuitos serotoninérgicos incrementa la agresividad al haber bajos niveles de serotonina en la corteza prefrontal, específicamente en la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) y la corteza cingulada anterior (CCA). (7,21) Sin embargo, este hallazgo no es específico de este comportamiento porque también se relaciona con la expresión de otras conductas como la sexual, la alimentación, el control motor y el sueño (21,22).

Este neurotransmisor cuenta con 14 tipos de receptores que se expresan de forma diferencial en las distintas áreas encefálicas, lo que se asocia con que su actividad se relacione con efectos pro o anti agresividad (7,21) Se han identificado dos tipos principales de receptores vinculados a la conducta agresiva: el 5-HT1 y el 5-HT2 (2,6,21). Algunas revisiones adjudican una función inhibitoria sobre el comportamiento agresivo al receptor 5-HT1 y una estimulante al 5-HT2 (6).

Otros estudios más meticulosos dividen el 5-HT1 en dos subtipos, 5-HT1A Y 5-HT1B, cada uno con una función distinta sobre este comportamiento (21).

Se evidenció que el receptor 5-HT1A se expresa primordialmente en la corteza cingulada anterior (CCA) y la corteza prefrontal (CPF) desempeñando una función inhibitoria al disminuir la transmisión serotoninérgica, afectando las funciones inhibitoras sobre el sistema límbico lo que se traduce en un efecto estimulante sobre la agresividad (21). El receptor 5-HT1B ejerce su actividad como excitador asociado con la estimulación del comportamiento agresivo (7). Ambos subtipos han demostrado tener actividad tanto como receptores interneuronales como autorreceptores (21).

Sin embargo, en otras revisiones, la actividad de los dos subtipos de receptores se mostró potencialmente supresora sobre la conducta agresiva. Aunque cuentan con el mismo efecto inhibitorio, el mecanismo mediante el cual ejercen su función difiere significativamente. Los receptores 5HT1A se encuentran presentes en el soma de la neurona postsináptica, donde actúan como depresores de la actividad eléctrica de la célula nerviosa. Por otro lado, la activación de los receptores 5HT1B, ubicados en las terminales sinápticas, inhibe la liberación de la serotonina, por lo que su acción es fundamentalmente inhibitoria sobre esta conducta (21). En concordancia con lo anterior, un polimorfismo de 5-HT1B se relaciona con baja expresión del mismo (6). En consecuencia, se ha asociado con agresión en niños, agresividad impulsiva en adultos y desórdenes de conducta, aunque también hay evidencia de que la asociación puede variar según el sexo. Sin embargo, las variaciones en la expresión de la agresividad mediada por alteraciones en los receptores de 5HT, no son derivadas exclusivamente de cambios genéticos (6,21).

La serotonina cuenta con un transportador específico que viaja desde la hendidura sináptica hasta la neurona presináptica y que por lo tanto regula su concentración extracelular, el 5-HTT (6). El gen SLC6A4, que codifica este transportador de serotonina, tiene una fuerte relación con

el comportamiento agresivo a través de su polimorfismo en el área promotora (5-HTTLPR) que genera dos variantes, una corta y otra larga (16). La variante corta se asocia con menor expresión del transportador y mayor disponibilidad sináptica de serotonina, lo que consecuentemente se traduce en mayores niveles de agresividad y hostilidad. Hay otros polimorfismos que generan la variante larga asociados con la baja expresión de la variante corta, obteniendo posiblemente el mismo resultado. Como resultado, se considera que existe una interacción entre los distintos polimorfismos, aunque hay discrepancias con estas asociaciones, debido a las interferencias ambientales que podrían haber estado involucradas(6,7).

Con respecto a su actividad en el hipotálamo, a pesar de la fuerte conexión que existe entre el hipotálamo y la agresividad, no se encontró actividad de los receptores 5HT1A en el VMHv1, por lo que se dedujo que no se encuentran presentes en esta área o que sí lo están, no se ven afectados por la variación en la concentración de serotonina. Por otra parte, los receptores 5HT1B demostraron tener un papel anti-agresivo al inhibir los circuitos asociados a la agresividad en este núcleo (21).

Se describe que la actividad de los circuitos serotoninérgicos se adapta, a través de procesos de sensibilización, a la actividad de este neurotransmisor a partir de encuentros agresivos. Es decir, la sensibilidad de los receptores de 5HT varía dependiendo del resultado exitoso o fallido de dicho encuentro, como quedó demostrado en experimentos realizados con ratones transgénicos. Se demostró que la expresión de 5HT1A es suprimida a raíz de repetidas victorias en encuentros agresivos, lo que se asoció con un fenotipo conductual más agresivo. Es, en gran medida, debido a esta razón que se han encontrado contradicciones en la función de la serotonina y sus receptores, pues el efecto que tiene este transmisor sobre la agresividad depende en gran medida del área, acción y sensibilización de sus receptores (21).

Una nueva perspectiva propone que la serotonina parece tener un rol más íntimamente relacionado con el afrontamiento de situaciones estresantes que con la agresividad propiamente. Múltiples estudios demostraron que comportamientos proactivos no agresivos también se ven afectados al alterar las concentraciones del neurotransmisor en el cerebro. Uno de estos estudios evidenció que la administración de un agonista de 5HT1A redujo la expresión de comportamientos proactivos de afrontamiento en distintas situaciones de agresividad. En los sujetos estudiados hubo un aumento significativo en una respuesta conductual alternativa a la proactiva (la preferida por los sujetos seleccionados), lo que indica que la disminución de la serotonina produce la escogencia de conductas distintas a las preferidas en situaciones estresantes, más que inducir una reducción general de la agresividad (21).

De esta forma, se reemplaza el clásico paradigma de la función del sistema serotoninérgico en la agresividad que limitaba su función a la simple inhibición de este comportamiento. La nueva visión implica comprender la actividad de la serotonina en el contexto en un complejo sistema de circuitos que estimulan o inhiben la expresión de agresividad a través de complejas redes neuronales dependiendo de las condiciones externas a través de la actividad de sus receptores (21).

Triptófano (Trp)

El triptófano se conoce como el precursor de la Serotonina, adquirido por la ingesta de alimentos como cereales, carnes o verduras (23). Estudios evidencian disminución de agresividad e irritabilidad en humanos al aumentar su consumo en la dieta, así como una relación con la restricción de este, generando una respuesta agresiva reactiva ante estímulos nocivos, amenazantes o provocadores (7).

La enzima *triptófano hidroxilasa* (TPH) regula la velocidad en la síntesis de serotonina y sus polimorfismos estarían implicados en la agresividad impulsiva (43). De esta enzima se

encuentran dos tipos: el tipo 1 (TPH1) que actúa principalmente en el sistema nervioso periférico y el tipo 2 (TPH2) que es exclusivo del sistema nervioso central. El TPH2 con haploidía se asoció con trastorno límite de personalidad, agresión e inestabilidad afectiva. La TPH1 A218C ha tenido resultados contradictorios entre población sana y con Alzheimer, por lo que es necesario más estudios que los relacionen (6).

Un estudio realizado en Canadá con 361 participantes privados de la libertad en una penitenciaría federal en Montreal, analizó las concentraciones de Triptófano y Serotonina en muestras de sangre venosa. Esto demostró que 258 de estos sujetos manifestaron comportamientos agresivos e impulsivos, obteniendo resultados de niveles bajos de Triptófano y niveles elevados de Serotonina. Cabe resaltar que, la 5HT no puede atravesar la BHE desde el torrente sanguíneo, por lo que este estudio sugiere una reducción funcional de este neurotransmisor a nivel central en líquido cefalorraquídeo (LCR). Asimismo, menciona el agotamiento del Triptófano por aumento en su degradación a Serotonina. De este modo, consideran que el índice alto de la relación 5-HT / Trp en suero (>30) es un marcador del comportamiento agresivo (44).

Monoaminas

Son transmisores cuya concentración es regulada por enzimas denominadas Monoamino Oxidasa (MAO) que catabolizan la Serotonina, norepinefrina y dopamina en el cerebro (6,45,46). Se han registrado dos subtipos de esta enzima, la MAOA y MAOB. La primera está principalmente involucrada en el catabolismo de la Serotonina, por lo que se relaciona directamente con la conducta agresiva. Por otro lado, la variación MAOB no ha sido correlacionada con el comportamiento agresivo de forma directa, pero sí con la exacerbación de la disfunción de la MAOA. (6,16,45)

Los genes que codifican las enzimas MAO están ligados al cromosoma X y su estudio ha sido de vital importancia en el entendimiento de la relación existente entre las alteraciones de la MAO y la agresividad (46,47). Algunas de las investigaciones más significativas han profundizado en un polimorfismo que afecta la velocidad de transcripción de la enzima y que ha reportado producir alelos de alta y baja actividad. (6,16,46).

Uno de los alelos más importantes debido a la baja transcripción que tiene del promotor de la MAOA es el 2. Este alelo, junto con los otros que reducen la actividad de la enzima en el SNC, se ha asociado con fenotipos agresivos de tipo reactivo y se ha vinculado con características típicas de la psicopatía y comportamientos delictivos (45,46). No obstante, se demostró que la adquisición de características psicopáticas en individuos con estas mutaciones puede estar también íntimamente relacionada con factores de riesgo ambientales, al aumentar la susceptibilidad a desarrollar conductas agresivas reactivas (6,7,45–47). Una de las posibles explicaciones de este fenómeno es que estas mutaciones se asocian con interpretaciones inadecuadas de estímulos sociales, lo que puede resultar en reacciones agresivas a estímulos inocuos (46). Asimismo, el reforzamiento positivo que se produce como resultado de un encuentro agresivo victorioso o beneficioso para el individuo facilita el desarrollo de características antisociales en individuos con propensión genética, lo que indica que la participación de la MAOA en la conducta agresiva también puede estar mediada por factores de vulnerabilidad de tipo comportamental (7,45,46).

El estudio de estas asociaciones ha permitido dilucidar parcialmente los mecanismos epigenéticos a través de los cuales algunos factores ambientales y comportamentales pueden influir de forma tan importante en la actividad de la MAOA. La expresión, y por lo tanto la actividad, de esta enzima se relaciona directamente con la metilación de su promotor, razón por la cual, cualquier factor ambiental o comportamental que altere su transcripción tendrá

repercusiones significativas sobre la concentración encefálica de la enzima e indirectamente sobre la conducta del individuo (46).

La amplia cantidad de factores involucrados en la asociación entre la MAOA y la agresividad hacen de esta relación compleja y diversa. Estudios indican que una mutación del gen que la codifica se asocia al síndrome de Brunner (trastorno raro que se caracteriza por retraso mental y agresividad impulsiva en varones), aumentando la agresividad y el riesgo de conductas como intento de homicidio, violación, incendio provocado. La deficiencia de esta enzima induce un aumento en la concentración cerebral de norepinefrina y dopamina, lo que se ha asociado no solo con mayores niveles de agresividad sino también con reducción en exploración social y ambiental, evidenciando también repuestas neofóbicas y retardo en el desarrollo. Estos hallazgos respaldan los descritos en los estudios que sugieren que la alteración en las concentraciones de estos transmisores se correlaciona con una incapacidad generalizada para el procesamiento de la información ambiental (46).

En concordancia con lo anterior, se ha demostrado que individuos con mutaciones en la MAOA tienen un gran número de alteraciones que asemejan a las provocadas por trastornos del espectro autista: déficit social, deficiencia en comunicación, aprendizaje deficiente, reducción en sensibilidad auditiva y táctil. También se encontraron rasgos obsesivos, discapacidad intelectual y episodios de alta agresividad impulsiva en estos sujetos. Estos hallazgos pueden ser explicados por el papel que parece desempeñar la MAOA en la ontogénesis de trastornos de regulación de excitación y agresividad en niños autistas. La relación descrita sugiere una posible relación entre agresividad y dificultades sensoriales y comunicativas presentes en los trastornos de esta enzima. La asociación entre el déficit social de estos individuos y la agresividad que manifiestan en su conducta es tal que algunos autores sugieren que el aumento en la agresividad en estos individuos puede ser explicado como una respuesta defensiva a estímulos sociales que han sido procesados de forma inadecuada (46).

En concordancia con lo anterior, estudios de neuroimágenes realizados con tecnología PET demostraron que existe una correlación inversa entre la agresividad y la concentración de MAOA en regiones corticales y subcorticales. Asimismo, se ha evidenciado que en individuos con trastorno de personalidad antisocial existe una menor distribución de MAOA encefálica. Se demostró que estas alteraciones contribuyen al inadecuado funcionamiento de la información afectiva y alteran las posibles respuestas emocionales. Estos hallazgos se correlacionan con la desregulación de los circuitos corticolímbicos, teniendo un mayor impacto sobre las conexiones entre áreas de la corteza prefrontal y la amígdala, en donde se producen reducción de la actividad de la corteza prefrontal y sobreexcitación de la amígdala. Como consecuencia se ve comprometida la capacidad inhibitoria de las áreas prefrontales y exacerbadas las respuestas emocionales (46).

Se han encontrado otros trastornos anatómicos en individuos con alteraciones en la MAOA, siendo una de las más importantes la reducción en el tamaño de la porción distal del cuerpo calloso. Este hallazgo, también presente en pacientes con trastornos psicóticos y antisociales, indica perturbación en la capacidad de conectividad entre los lóbulos frontales que conlleva defectos en el procesamiento de estímulos emocionales y puede favorecer la generación de respuestas agresivas a estos estímulos. Asimismo, al igual que en pacientes con trastornos autistas, antisociales y violentos, se han hallado defectos en la estructura columnar de la capa IV de la corteza cerebral, aspecto asociado a la disfunción cortical mencionada anteriormente (46).

Como es de esperarse, las alteraciones de la MAOA también tienen implicaciones sobre la concentración de dopamina cerebral. Se ha comprobado que las alteraciones de esta enzima tienen repercusiones significativas sobre la dopamina en el núcleo accumbens, aumentado su concentración antes, durante y después de encuentros agresivos. Debido a la importancia que tiene la dopamina en este núcleo para la formación de hábitos, es posible que estas alteraciones

tengan implicaciones sobre la formación de hábitos comportamentales agresivos y la perduración de conductas antisociales (45,46).

A pesar de la gran cantidad de evidencia que relaciona bajas concentraciones de MAO en el cerebro con trastornos de agresividad, algunos estudios han descrito contradicciones: algunas investigaciones demostraron que a diferencia de lo esperado, el bloqueo farmacológico de la MAOA en ratones puede disminuir la agresividad, en vez de aumentarla (46). También se encontró que alteraciones que pueden aumentar la disponibilidad de serotonina en el espacio intersináptico, contrario de lo esperado, pueden disminuir la agresividad. La explicación de esto es que se encontró que se sabe que su aumento en este espacio puede tener un efecto inhibitorio de su liberación a través de los receptores 5-HT1B. (7,21)

Oxitocina (OX)

La oxitocina es un nonapéptido que se suele asociar con el fenómeno de las contracciones uterinas en el proceso del parto y en el periodo de la lactancia. No obstante, a nivel neurológico cuenta con un papel como neurotransmisor, en el cual posee efectos en aspectos de la cognición social y el comportamiento, a través de la disminución tanto física como psicológica del estrés y el aumento de la confianza en los humanos (48). Asimismo, es un neuromodulador de la conducta social y sexual, involucrado directamente con el comportamiento agresivo por su papel en la regulación de los circuitos del miedo. Un estudio indicó que la Oxitocina cuenta con la característica ser un interruptor del funcionamiento normal de la amígdala en ratones, al interrumpir la salida de sus señales que se dirigen al tronco cerebral y que generarían respuestas agresivas a través del sistema nervioso autónomo (6,15,21).

Como se mencionó anteriormente, también desempeña un rol fundamental en los procesos afectivos de los mamíferos, razón por la cual interviene en un gran porcentaje de las conductas sociales (21). De este modo, se relaciona con el comportamiento prosocial, en el que se

incrementa la confianza y la satisfacción ante la interacción social. Además, se ha demostrado una relación inversa con su concentración en LCR y el historial de agresión. Sin embargo, otros estudios han mostrado un comportamiento antisocial por medio de la envidia, regodeo y baja confianza teniendo como consecuencia la conducta agresiva, así como se ha visto el desarrollo de la agresividad intra sexual (48).

En un estudio en el que evalúan la expresión agresiva posterior a la administración intranasal de 24 UI de esta hormona, demostró una elevación significativa de la misma, sin diferencias en la respuesta y tipo de agresividad. Los resultados favorecen la hipótesis del comportamiento prosocial en el que se genera un proceder agresivo independiente del contexto. Además, su efecto es dependiente del ambiente ya que incrementa la importancia de las señales indicativas de un entorno hostil, con su consecuente respuesta. Por el contrario, al encontrarse en un ambiente seguro favorece la disminución de la agresividad. Igualmente, se respalda que el efecto de la Oxitocina depende de la competencia cognitiva individual de base, es decir, que no es prosocial universalmente (48,49). En cambio, existe más apoyo en la hipótesis del comportamiento de prominencia, que considera una respuesta agresiva aumentada posterior a la provocación. Esto teniendo en cuenta la secreción de oxitocina en el periodo de la lactancia, en el que las madres que si lactan infligen castigos más severos que las madres que proporcionan leche de fórmula a sus hijos o no se han embarazado (48).

Un polimorfismo en el gen "OXTR" que codifica su receptor, se ha postulado como un componente que afecta la agresividad en niños. (6,26) Desde el punto de vista psicosocial, se considera que, si aumenta la importancia de los agentes sociales, aumentan las reacciones agresivas. La afectación de su gen se ha correlacionado con la disminución de la agresividad, más su inyección en el núcleo central de la amígdala aumenta, pero en el núcleo paraventricular y central la redujeron (48).

Las concentraciones de oxitocina se pueden evaluar en la saliva y a nivel plasmático, sin embargo, estos datos no evalúan directamente la respuesta de este neuropéptido en el sistema nervioso central ante los estímulos. Igualmente, a nivel de las células sanguíneas se puede evaluar el receptor de oxitocina (OTR) como marcador de agresión. No obstante, en situaciones de comportamiento extremo puede ser más fácil encontrar aquellos biomarcadores debido a la actividad intensa que ocurre simultáneamente. En el LCR se podría cuantificar las concentraciones, pero el acceso es complejo debido a que estas concentraciones, pero el acceso es complejo debido a que estas concentraciones se ubican principalmente en el hipotálamo donde tiene mayor actividad en momentos de agresividad. Se estudia la hipótesis de que un estado “hipooxitocinérgico” se presenta previo a un contexto agresivo debido a la alteración del patrón de expresión, sensibilidad o vías de señalización intracelular del OTR. Los cambios genéticos, epigenéticos o de metilación del OTR podría ser también explicación de la alteración mencionada encontrándose así en relación con clínicos en los que se manifiesten conductas agresivas. (49)

Arginina vasopresina (AVP)

Es un neuropéptido conocido por su participación en funciones fisiológicas como la reabsorción de agua y la homeostasis cardiovascular a través de proyecciones desde el hipotálamo a la hipófisis que la contienen. Recientemente se ha asociado con el circuito del comportamiento agresivo gracias a múltiples proyecciones que la comunican en toda el área cerebral y por los altos niveles de AVP que exhiben los animales altamente agresivos junto con aumento en LCR, líquido extracelular encefálico y torrente sanguíneo, relacionado con la historia general de conducta agresiva del individuo. Además, el efecto ante su administración en el paradigma intruso-residente, que resulta en agresividad reactiva en los animales aislados y a su vez (21,50–52).

Asimismo, se han visto más fuertemente asociados con zonas como el hipotálamo, en el séptum medial lateral (SL) pues inicialmente bajo la observación se ha determinado que la disminución de su secreción allí resultan en el alza de los niveles de agresividad cuando se asocia con bajo nivel de ansiedad previamente evaluado, y por el contrario con altas concentraciones de liberación se asocian con agresividad en estados de alta ansiedad, por lo que no queda del todo claro su efecto sobre esta red para la modulación del comportamiento agresivo (15,21).

Posteriormente se evidencia que la liberación de AVP en el SL se correlaciona positivamente con la agresión y su intensidad. A su vez, la administración de un antagonista de su receptor V1aR en el SL en ratas altamente agresivas inhibe el comportamiento. Sin embargo, hay estudios que lo correlacionan negativamente. Además, con el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) se correlaciona negativamente en ratas macho tras su inyección previamente caracterizadas por este comportamiento (21,51).

Desde la regulación genética, a partir del gen que codifica el receptor de la AVP presenta una variante identificada como AVPR1A, que interactúa con el gen RS3 y resulta en la expresión de agresión impulsiva. Igualmente, la variante de forma independiente se asocia con agresividad en niños. Aunque esa variante es la más fuertemente relacionada, la variante AVPR1B también está envuelta en contextos de altos niveles de agresión en niños (6).

Por otro lado, la capacidad moduladora del AVP sobre el eje HPA se ve limitada por la concentración de autoanticuerpos. Son estructuras presentes dentro de la fisiología humana que interfieren en el transporte de péptidos y protección de la degradación enzimática. Aunque la capacidad de los autoanticuerpos para cruzar la BHE de los autoanticuerpos aún es controversial, sí hay estudios que lo han localizado en el cerebro. La cantidad de autoanticuerpos AVP reactivos están asociados con mayor secreción de cortisol y, por lo tanto, en teoría se relaciona

con el comportamiento agresivo en trastornos inducidos por el estrés. En hombres con desorden del comportamiento, caracterizados por agresividad secundaria principalmente en contextos de estrés, los niveles en plasma de IgG como IgM contra AVP se encuentran más elevados en relación con los no agresivos (15).

Asimismo, a partir de la variabilidad de varios niveles de autoanticuerpos reactivos a Oxitocina y AVP se halla una asociación de mayor concentración en pacientes con desorden de comportamiento y un consecuente cambio en la relación de su concentración. Los dos neuropéptidos desempeñan funciones complementarias en la conducta agresiva relacionada con la influencia en los mecanismos centrales a partir del miedo y ansiedad, y su proceso de aprendizaje (15,22,52).

Por último, la AVP es importante en la diferenciación de mecanismos neuronales involucrados en la regulación del comportamiento social, que bajo diversas estrategias adaptativas varían según el sexo. Como se ha planteado con anterioridad, la agresión está bajo la regulación significativa de estructuras límbicas, incluyendo el Hipotálamo Anterior (AH) y el Hipotálamo Ventromedial (VMH) lateral. En el hipotálamo anterior el AVP aumenta la agresividad en ratones macho y por el contrario la disminuye en ratones hembra (14). En hembra se requiere una menor liberación de AVP en la Septum Lateral dorsal (dSL), donde predomina la expresión de su receptor V1aR en combinación con la liberación de Oxitocina para generar el comportamiento agresivo (52).

En hámsters machos la inyección de AVP en estas zonas resulta en la estimulación de agresión ofensiva, y de antagonistas a su receptor V1aR por el contrario la inhibe significativamente. En las hembras es, al contrario, la inyección de AVP en la AH disminuye las acciones agresivas y el de un antagonista la estimula, además presenta una proporción de unión a receptores significativamente mayor. Los hámsteres dominantes tienen una relación positiva con

el mayor comportamiento agresivo, y a su vez éstos hámster exponen mayor densidad de receptores V1aR, especialmente en el AH en comparación con los hámsteres subordinados. En cambio, las hámsteres dominantes expresan una menor densidad del receptor en la AH en comparación con las subordinadas (14).

La densidad en la zona se ve afectada en ambos sexos por la experiencia social previa, siendo mayor en los aislados socialmente en comparación con los socialmente alojados. Esta diferencia también se encuentra en los niveles de AVP en el LCR, la expresión del receptor V1aR y capacidad de unión al mismo, el cual era menor en ratas aisladas y entrenadas para la agresividad en comparación con las alojadas socialmente. Demuestra su interferencia en los mecanismos neurológicos que modifica la magnitud de desarrollo del comportamiento agresivo (14,52).

Testosterona

La agresión puede tomar un papel valioso en los procesos evolutivos, debido a que puede manifestarse en consecuencia de diferentes circunstancias o estímulos inducidos como en la defensa de territorios, recursos y descendencia con distintos propósitos. Cabe resaltar que tanto el contrincante como el entorno puede proporcionar situaciones variables, de forma que la respuesta agresiva puede llegar a ser en gran o poca medida. Partiendo de esto, se considera que una mujer puede ser más agresiva en el lecho de su hogar que en un ámbito exterior. Por lo tanto, las hormonas también toman un rol destacable ya que llegan a ser específicas en cada sexo, por ejemplo, en las mujeres que cuentan con tratamiento para aumentar los niveles de estradiol pueden disminuir su respuesta agresiva, mientras que en los hombres en quienes incrementan sustancialmente los niveles de testosterona son capaces de generar una respuesta rápida de agresión (22).

Esta hormona también se asocia con el proceso de diferenciación sexual del cuerpo humano durante la formación embrionaria de los genitales externos como internos, el crecimiento óseo y muscular, pero su papel en el desarrollo y diferenciación de varias estructuras cerebrales es menos conocido, especialmente las relacionadas con el comportamiento social. Teniendo en cuenta estas características, se puede comprender el enlace que se ha hecho de su concentración con la determinación del comportamiento sexual y agresivo, gracias a su capacidad para cruzar la BHE y a los receptores androgénicos localizados particularmente en las estructuras referentes en el SNC con la producción del mismo como la estría terminal, el área preóptica, el septum lateral y la amígdala medial. (10,53). Estas dos conductas poseen otro mecanismo de acción a través de la alteración de la permeabilidad en la membrana pre y post sináptica, afectando el flujo de neurotransmisores, la producción de receptores para enzimas y hormonas, disponibilidad de canales iónicos, capacidad de reparación axonal y modulación la transcripción de genes. (10)

Además, la testosterona toma un rol importante en la modulación de la agresividad, debido a que sus concentraciones pueden cambiar de forma rápida y espontánea, precisamente en situaciones competitivas en la que el aumento agudo de esta puede predecir un momento de agresión durante este contexto. Algunos autores mencionan que, una sola administración exógena de Testosterona provoca reactividad gris de áreas como la amígdala, el hipotálamo y periacueductal vinculado con la amenaza provocadas por las expresiones faciales de enojo tanto en hombres como en mujeres. Puesto que, las estructuras subcorticales contienen bastantes receptores de andrógenos y estrógenos, se comprometen con la potenciación de la agresión reactiva. Asimismo, se evidenció que el incremento de estas concentraciones después de ganar una competencia puede predisponer posteriormente a generar un comportamiento agresivo, frecuentemente en aquellas personas que cuentan con más rasgos de esta conducta (53).

Asimismo, se evidenció que el incremento de estas concentraciones después de ganar una competencia puede predisponer a generar posteriormente un comportamiento agresivo,

frecuentemente en aquellas personas que cuentan con más rasgos de esta conducta. Aunque por otro lado, la capacidad de autocontrol que posea el ser humano puede mitigar el efecto de esta hormona en la agresividad, sin importar la administración exógena con el fin de aumentar los niveles de concentración. En aquellos quienes tengan un control débil de los impulsos van a avivar las conductas agresivas (53).

Trastornos Clínicos

El comportamiento agresivo actualmente cuenta con una percepción de un comportamiento destructivo y desadaptativo en nuestra sociedad pues se documenta en tan solo un 2% de la población general, en contraste con la fuerte relación con trastornos psiquiátricos, presentando índices entre 26 a 50% (5,22,32). Se considera un problema de salud pública ya que genera hospitalizaciones prolongadas, afectando el entorno psicosocial del paciente como al entorno familiar y el impacto en los costos de atención. Además, afecta de forma importante al sector sanitario, llegando hasta el 80% de experiencias agresivas con pacientes psiquiátricos, especialmente de tipo verbal y amenazas (5,32). Su importancia radica no solo en el ambiente laboral, también afecta la calidad de atención y la historia de recuperación de los pacientes (54).

El reconocimiento de sus factores de riesgo neurobiología favorece el entendimiento de su generación y la utilidad del uso de medidas preventivas y psicofármacos como para futuras investigaciones para el desarrollo de un posible tratamiento, pues los fármacos disponibles como Risperidona, Ácido valproico, Clonidina, etc. Son efectivos en la disminución del comportamiento agresivo, tienen características que limitan su adherencia (32). Prueba de su efecto son las imágenes cerebrales de personas bajo algún esquema de tratamiento se caracteriza por hipertrofia de zonas involucradas, como el lóbulo prefrontal (55).

La agresión impulsiva expone mayor acceso a los mecanismos involucrados ya que tiene mayor relación con patologías psiquiátricas (32). Adicionalmente se caracterizan por inestabilidad afectiva/emocional que los hace propensos a tomar decisiones que implican el sufrimiento del otro (1) o por el contrario favorece su posición como víctimas posteriormente (56).

Hay una amplia gama de trastornos relacionados, entre los que destacan la esquizofrenia, el trastorno bipolar, Alzheimer, psicótico, trastorno de personalidad, depresión, abuso de sustancias,

estrés post traumático, deterioro cognitivo, etc. (4,5,12,36). Esta asociación se debe a la dependencia de mecanismos fisiopatológicos que comparten con las estructuras, circuitos y sustancias neurobioquímicas implicadas en la génesis del comportamiento descritos anteriormente en este texto y que expondrá cada mecanismo en asociación con el trastorno relacionado (11,28).

Empezando con la esquizofrenia, una de las enfermedades con mayor asociación con el comportamiento agresivo y con mecanismos neurobiológicos en común. En estos pacientes con agresividad, evidencian gracias a la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) anomalías en el lóbulo frontal, sobre la corteza orbitofrontal, temporal y tálamo, por disminución de materia gris y con resultante menor actividad (32,55). Con el transcurso natural de la enfermedad, hay disminución de materia gris en zonas frontotemporales, en el lóbulo prefrontal dorsolateral y el tálamo (55). Fuera de estos hallazgos estructurales, se ha encontrado relación con múltiples alteraciones genéticas, en congruencia con el carácter hereditario de la enfermedad (57).

La variación genética Ala72Ser con consecuente presentación de homocigotos de Metionina de la enzima COMT que hidroxila neurotransmisores como la dopamina se asocian a la reducción de la actividad de 4 a 5 veces menor a su homólogo de Valina, podría estar asociada con esquizofrenia por el aporte de la dopamina en su fisiopatología, (5) problemas de conducta y TDAH, y con mayores rasgos de agresión y violencia en el espectro de presentación. Asimismo, variantes en el transportador de dopamina DRD4, se asocian con la enfermedad de esquizofrenia (6,16,32). El gen CHRNA7 que codifica el receptor de acetilcolina nicotínico reside en una posición propensa a variaciones del número de copia y supresiones, con la consecuente presentación agresiva en asociación con esquizofrenia (37). El gen NOS que codifica una enzima crítica en la síntesis de óxido nítrico, cuenta con diversas isoformas, en la que la expresión del polimorfismo NOS1 se asocia con la severidad de la esquizofrenia y Alzheimer (33, 34).

El comportamiento antisocial es un comportamiento propio de los desórdenes de personalidad que se origina por alteraciones en el neurodesarrollo, que se caracteriza por la violación de los derechos del entorno secundario al desprecio del otro, caracterizado por ausencia de remordimiento (58). Dentro de sus características están las acciones agresivas reactivas, (32) relacionadas con los defectos estructurales, como la disminución de la actividad inhibitoria de la corteza prefrontal, en especial la COF y la CCA, la disminución de masa y actividad amigdalina a expensas de sustancia gris (7,11). En concordancia con estos hallazgos, la administración de omega 3 tiene modificaciones sobre la conducta agresiva y ante su administración tiene inferencia en la disminución del comportamiento antisocial en corto plazo de manera significativa por su efecto regulatorio sobre la corteza frontal (18). Adicionalmente se ha observado que la hipermetilación en la zona promotora de la MAOA, que disminuye su expresión, se asocia con comportamiento antisocial (6).

La ansiedad es un conjunto heterogéneo de síntomas psicológicos y somáticos que se presentan en reacción a la sensación de peligro de diferente etiología, y se denomina trastorno cuando afecta el desarrollo natural en la vida diaria, con criterios diagnósticos que varían con el tiempo (59). La agresividad reactiva de igual forma es una respuesta a la sensación de peligro por lo que se relaciona con la ansiedad tanto en síntesis como en consecuencia uno del otro regulada desde la amígdala (32,60). Con esta relación no genera asombro que compartan mecanismos neurológicos desde los circuitos de la emoción, (32) como la orexina que hace parte del circuito de agresividad e inducción de la ansiedad, a través del receptor Orx1. Su deficiencia se relaciona con el desarrollo de ansiedad al igual que el comportamiento agresivo, como se describe anteriormente (30). Además, la variante sobre la MAOA es heredable y asociada a los mecanismos patológicos de la ansiedad como de la agresividad al estar involucrada en la vía serotoninérgica. (32)

Existe una fuerte relación entre las personas agresivas, trastornos mentales graves y el consumo/dependencia de sustancias psicoactivas como el Cannabis (5). Su asociación se considera principalmente por las implicaciones sobre el circuito serotoninérgico que comparten, afectando principalmente el carácter impulsivo, lo que resulta en expresión agresiva reactiva (32,51,55). También se asocia con el consumo de alcohol secundario al deterioro cognitivo que lo caracteriza, aunque en simultáneo se ve afectado por las expectativas ante el consumo, factores ambientales y experiencias previas (32). Swanson expone la importancia de factores psicosociales que influyen en el desarrollo de la agresividad en estos casos, entre los que destaca el sexo masculino, ser joven y tener un nivel socioeconómico bajo (55). Adicionalmente es un predictivo útil del requerimiento de inicio de tratamiento pre clínico de trastornos mentales (32).

En la enfermedad de Alzheimer se asocia con variaciones genéticas de distintos neurotransmisores como el receptor de Serotonina 5-HT_{2A} en el que su variante rs6313C>T disminuye sus concentraciones séricas y en consecuencia incrementa los actos agresivos en la enfermedad e independiente de ésta y rasgos agresivos en actos suicidas (6,55). El polimorfismo en el receptor nicotínico proveniente del gen C ya nombrado, también evidencia el aumento de la agresión en ésta enfermedad, así como en la severidad del cuadro (33,34). Por último, la variante del transportador de dopamina DRD1 se relaciona con la fisiopatología y severidad de presentación de la enfermedad. (6)

El conjunto de trastornos de personalidad, del estado del ánimo y el TDAH tienen una capacidad alterada en la valoración de interacciones sociales y de recompensa coordinada desde la habénula, resulta en el aumento de la agresividad y agravamiento por el refuerzo constante que se genera. (28)

Relación con trastornos del sueño, que al disminuir disminuye el índice de agresividad por su efecto sobre el normal funcionamiento de la cortical prefrontal., el circuito serotoninérgico y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. (32)

Discusión

A través de los resultados e interpretaciones de diversos estudios se esclarece gran parte de las estructuras y mecanismos que participan en la síntesis del comportamiento agresivo. La investigación presentada contribuye al esclarecimiento de lo que una evaluación superficial puede identificar como contradicciones en el funcionamiento de los mecanismos que subyacen a la agresividad, describiendo con cierto grado de profundidad la participación de elementos fundamentales en su génesis, así como los discretos límites necesarios para dilucidar sus relaciones y participación en esta conducta. Aun así, un gran porcentaje de estudios llegan a conclusiones distintas debido a que las mismas estructuras pueden desempeñar funciones diferentes, e incluso opuestas, en esta conducta dependiendo de factores como la especie, factores genéticos, elementos ambientales e incluso el sexo, tal como fue evidenciado en experimentos que involucran lesiones en núcleos hipotalámicos en gatos y ratas (24).

Por medio del estudio particular de cada estructura en su papel para la modulación del comportamiento agresivo, así como de sus interacciones con otras áreas y sustancias se describen algunos de los elementos más importantes en la neurobiología de este comportamiento. Se destaca el rol de estructuras límbicas como el hipotálamo y la amígdala, que trabajan de forma conjunta para gestionar el balance entre aferencias estimulantes e inhibitoras esenciales para la determinación del tipo de respuesta a un estímulo potencialmente nocivo. Resulta particularmente importante el rol de la corteza prefrontal en la regulación de la conducta agresiva a través de su capacidad para prever el posible resultado de una acción o encuentro agresivo.

El estudio de las sustancias químicas implicadas en la síntesis de esta conducta es de especial interés tanto por su contribución al entendimiento de la fisiopatología y patología asociada a esta conducta como por su potencial contribución al reconocimiento de blancos terapéuticos para el abordaje de trastornos clínicos que expresan agresividad patológica, como la esquizofrenia, el

autismo, el trastorno de personalidad antisocial, la psicopatía, los trastornos de ansiedad o el autismo (34,56). La serotonina, en conjunto con la dopamina y la noradrenalina han sido monoaminas ampliamente estudiadas debido a la íntima relación existente entre las alteraciones de su enzima degradadora (MAO) y alteraciones en la conducta agresiva, al relacionarse no solo con alteraciones en la concentración de estas sustancias, sino también por la disfunción que produce sobre los circuitos corticolímbicos, impactando el adecuado funcionamiento tanto de la corteza cerebral como de núcleos límbicos como la amígdala (46). Asimismo, se ha demostrado que existe una importante relación entre el óxido nítrico y la agresividad a través de distintos mecanismos, como su relación con la adecuada homeostasis de la serotonina y otras monoaminas o su asociación con trastornos con alto riesgo de exhibir conductas agresivas (33,34). Resulta de importancia resaltar que las alteraciones genéticas en los circuitos de algunos de estos transmisores puede ser modificada por factores ambientales o comportamentales (34).

Estos procesos de señalización son posibles gracias a las complejas interacciones existentes entre mensajeros específicos de diversos grupos neuronales que se extienden más allá de las moléculas más tradicionalmente estudiadas por su aparente relación con esta compleja conducta. Las rutas moleculares que intervienen en la génesis de la agresividad reciben información de estímulos tanto endógenos como exógenos y los analizan a la luz de una amplia variedad de factores individuales que determinan la respuesta particular de individuos distintos a un mismo estímulo.

A pesar de la gran cantidad de estudios que se han realizado sobre el tema, existe una cantidad significativa de inconsistencias dentro en los resultados de algunas investigaciones, lo cual puede ser explicado por la gran complejidad de esta conducta que ha dificultado la construcción de modelos completamente fiables que expliquen la inmensa variabilidad de reacciones a estímulos susceptibles de evocar una respuesta agresiva, como en el caso de las respuestas neuronales a la frustración (27). Si bien se cuentan con teorías que explican parcialmente la relación entre la agresividad y la frustración, los mecanismos neuronales que los subyacen permanecen sin ser

dilucidados. Se requieren nuevas investigaciones que permitan diseñar modelos más precisos de los esquemas neuronales que diluciden las complejas interacciones entre las áreas implicadas en estos procesos (27).

La recopilación de la información que se posee actualmente sobre este tema fue posible gracias a los avances científicos que permiten su identificación desde métodos cada vez menos intrusivos. No obstante, aún se encuentran grandes limitaciones metodológicas para el estudio de algunos de los aspectos de mayor desconocimiento, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos mecanismos de estudio no intrusivos y accesibles, así como mayor número de investigaciones que permitan correlacionar los hallazgos obtenidos a través de distintos tipos de estudios (neuroimagenológicos, estudios de marcadores neuronales, investigaciones, hallazgos genéticos, etc.) Estas investigaciones son importantes, tal como se plantea inicialmente, por el impacto significativo que tiene el comportamiento agresivo en el orden social, jurídico, económico y sobre la salud pública.

Se resalta como limitación del presente trabajo que una proporción importante de la información interpretada y aquí consignada fue obtenida a partir de estudios en animales con identificadas similitudes con el sistema humano. Aunque también hay estudios en humanos con métodos no intrusivos, se necesita un mayor desarrollo de éste tipo de mecanismos. Otra limitación es la cantidad de estudios alrededor de ciertas áreas de alta importancia en este comportamiento, por lo que se recomienda fomentar la investigación en el vínculo de la agresividad con circuitos corticosubcorticales, noradrenalina, nicotina, orexina y oxitocina. No se identificaron sesgos en la realización de este trabajo.

Para el presente trabajo se realizó una búsqueda exhaustiva de documentos en los cuales se incluyeran estudios experimentales, revisiones sistemáticas, reportes de casos e incluso capítulos de libros con el fin de articular los diferentes conceptos y hallazgos unificando el conocimiento y

esclareciendo los diferentes conceptos. Asimismo, se tomaron criterios de inclusión y exclusión mencionados en la metodología para plantear los resultados. Se hallaron 85 documentos, de los cuales 75 aportaron información que responden a los objetivos, dirigiéndose a personal de la salud en el área de neurociencias. Sin embargo, dentro del proceso de búsqueda se evidenció gran cantidad de información presentada en años atrás fuera del rango de inclusión, además con inclinación al comportamiento de animales sin ser dirigido respectivamente hacia el comportamiento humano, por lo que se excluyeron varios documentos al no cumplir con los criterios de inclusión.

Conclusiones

La presente revisión de la literatura, por medio de diferentes bases de datos y método de búsqueda, permitió dilucidar mecanismos por los cuales estructuras encefálicas están involucradas en la construcción del comportamiento agresivo. De este modo, se encontró la estrecha relación entre el hipotálamo, la corteza prefrontal y la amígdala con funciones de integración de estímulos en el VMHvl, IHA, el hipotálamo mediobasal y el hipotálamo posterior provenientes de otras áreas controladoras del comportamiento (2,21,22), determinar su valor y conceptualización de objetivos inhibitorios teniendo en cuenta las consecuencias (4,26,27) y como punto de mediación en la toma de decisiones asociado a las emociones respectivamente (7,11,12)

Adicionalmente, se identifican diferentes moléculas que tienen características transmisoras, capaces de enviar un mensaje que puede favorecer o restringir la inducción del comportamiento agresivo de acuerdo al contexto. Con esta revisión, se logra obtener un mapeo de las sustancias involucradas mostrando un papel equiparable en el protagonismo de la Serotonina acerca de la modulación de dicha conducta. Por lo anterior, sustancias como la Orx vinculada con el ciclo de sueño y vigilia puede llegar a ser estimulante de la agresividad por medio de su expresión en neuronas vGlut2 y receptores en células GAD2 (28). También, se encuentran otros estimulantes como el NO, por medio de la disminución de la enzima NOS1 y llegando a ser contradictoria por provocar en las conductas sociales disminuyendo la agresividad (34).

En aquellas moléculas de acción inhibitoria, se evidencia la Nicotina que, por su parte disminuye acciones de agresividad, especialmente con el uso de NT (37). Sin embargo, el gen CHRNA7 que codifica los receptores nicotínicos es muy susceptible a presentar variaciones que al suprimir su función da lugar a enfermedades o trastornos de fenotipos agresivos (36,37). Asimismo, la Dopamina caracterizada por vincularse con mecanismos de recompensa se encarga de la

modulación del comportamiento de acuerdo a las señales captadas, aunque alteraciones en sus transportadores pueden generar un efecto contrario, así como los bajos niveles de su precursor Tpr. (6,7,23,28). Una nueva forma de entender la función de la Serotonina en la agresividad, consiste en comprender su actividad en el contexto de circuitos que pueden promover o inhibir este comportamiento en relación con las condiciones externas y con la disposición de sus receptores cerebrales (41, 42).

La OX toma un rol neuromodulador de conducta social y sexual, además del comportamiento agresivo. Se encontró detención en las señales que se dirigen al tronco cerebral con el fin de producir respuestas de carácter agresivo (6,15,21). Una concentración baja de este neurotransmisor en el LCR puede asociarse con actos agresivos (48). La AVP, con propiedades en la homeostasis cardiovascular por medio del eje hipotálamo hipófisis, se relaciona positivamente con la agresión y su intensidad, sus variantes en el receptor pueden resultar en la expresión impulsiva de esta conducta (6,51). De igual manera, la Testosterona resulta manifestarse en situaciones de defensa, siendo más característico en el género masculino ya que en mujeres aumenta el estradiol (22).

Por último, se expone la importancia de la profundización en los mecanismos anteriormente nombrados involucrados en el comportamiento agresivo en la práctica clínica diaria, pues a través de la identificación de sus afectaciones se podrían predecir trastornos clínicos, especialmente psiquiátricos y neurológicos, asociados a comportamientos agresivos patológicos al no relacionarse con una respuesta adaptativa. (4,12,36)

Con la revisión, se logra ampliar el panorama del conocimiento actual de los mecanismos involucrados en la síntesis del comportamiento agresivo, recopilando dentro de la literatura científica nuevos hallazgos de utilidad clínica, formativa e investigativa que den paso también al reconocimiento de su importancia en salud pública. Es por esto, que se debe continuar en su estudio

y además en el desarrollo de tecnología que permita el mismo de manera más accesible, contribuyendo así a mostrar información innovadora.

Se considera pertinente promover el estudio de este comportamiento con un énfasis en los seres humanos. Cabe mencionar la implementación de nueva tecnología, especialmente neuroimágenes que muestran la actividad cerebral en respuesta a ciertos estímulos, reportando dichos hallazgos y correlacionando con la conducta humana en ciertos ámbitos. Adicionalmente, fomentar el registro de los niveles de las diferentes sustancias endógenas involucradas en este contexto para obtener información más centrada en el humano.

Glosario

- Agresividad: “Instinto o tendencia, probablemente primarios y no necesariamente consecuencia de la reacción a estímulos externos, que se manifiestan en conductas reales y en fantasías cuyo objetivo es dañar o destruir a otros. Su finalidad última es lograr una distribución de los individuos de una misma especie lo más regular posible dentro de su espacio vital, a partir de la mutua aversión de unos por otros, para no tener que competir por la alimentación, el apareamiento o la educación de la prole.” (61)
- Alotipo: “Marcador antigénico de una inmunoglobulina que aparece en las cadenas pesadas y ligeras y está determinado por genes alélicos codominantes. Da cuenta de las pequeñas diferencias que se observan habitualmente en las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulinas, por otra parte, similares entre individuos de la misma especie.” (62)
- Autorreceptor: “Receptor presente en las presinapsis de las fibras preganglionares o posganglionares del sistema nervioso y cuyo estímulo o bloqueo regulan, por mecanismos de retroalimentación, la síntesis de su propio neurotransmisor o su liberación al espacio postsináptico.” (63)
- Catabolismo: “Fase destructiva del metabolismo que comprende todos los procesos por los que las sustancias complejas se convierten en otras más simples, aprovechables y fácilmente excretables.” (64)
- Epigenética: “Disciplina científica, rama de la genética, que estudia los cambios heredables en la función génica que se producen sin alteración de la secuencia del ADN.” (65)
- Haploidía: “Células con la mitad de cromosomas que las células somáticas.” (66)
- Homeostasis: “Conjunto de fenómenos de autorregulación de los sistemas biológicos que, en equilibrio dinámico y por mecanismos neurohormonales, tienden a mantener las constantes fisiológicas del medio interno en el organismo frente a los cambios ambientales.” (67)
- Hostil: “Contrario o enemigo”. (68)

- Isoforma: “Cada una de las formas distintas de una misma proteína, que se distinguen por pequeñas variaciones pero que poseen una secuencia similar y la misma función. Se pueden producir a partir de genes diferentes o del mismo gen por empalme alternativo, y un número elevado de ellas son causadas por polimorfismos de nucleótido simple. Pueden ser identificadas por estudios de chips y genotecas de ADN complementario.” (69)

- Locus coeruleus: Región anatómica en el tallo cerebral. (70)

- Miedo: “Reacción emocional que se produce como consecuencia de un peligro o amenaza real, concreta, bien definida, identificada y reconocida conscientemente. Se manifiesta por diversas reacciones psíquicas y fisiológicas características.” (71)

- Neurobiología: “Disciplina que agrupa distintas especialidades que se ocupan del estudio del sistema nervioso.” (72)

- Neurobioquímica: Rama de la neurociencia que se especializa en la bioquímica del sistema nervioso. (73)

- Neurotransmisor: “Sustancia química que reacciona con los receptores postsinápticos de la membrana de la célula diana modificando sus propiedades eléctricas y, de esta manera, excitándola o inhibiéndola.” (74)

- Neurociencias: “Conjunto de las disciplinas básicas y clínicas que estudian el sistema nervioso y sus enfermedades.” (75)

- Optogenética: Métodos de activación o inhibición óptica de células excitables. (76)

- Neuromodulador: “Tipo de neurotransmisor nervioso implicado en la modulación del funcionamiento de las distintas estructuras cerebrales.” (77)

- Polimorfismo: “Existencia de dos o más alelos con una frecuencia significativa en una población determinada. Puede afectar tanto a regiones codificantes como no codificantes del genoma, y consistir en la variación de un solo par de bases o menos frecuentemente de hasta millones de pares de bases.” (78)

- Psicosis: “Cada uno de los trastornos de la vida psíquica caracterizados por una ruptura de la continuidad de sentido biográfico, una alteración grave de la capacidad de enjuiciar la realidad o la aparición de síntomas clínicos como alucinaciones, delirios o trastornos de conciencia.” (79)

Diccionario de siglas

5HT: Serotonina.

5-HT1: Receptor de serotonina.

5-HT2: Receptor de serotonina.

5-HTTLPR: Gen.

5-HT1A: Receptor de serotonina.

5-HT1B: Receptor de serotonina.

5-HTR2A: Receptor de Serotonina.

AH: Hipotálamo Anterior.

AIC: Corteza insular anterior.

Ala72Ser: Variación genética.

AVP: Arginina vasopresina .

AVPR1A: Variante de receptor AVP.

AVPR1B: Variante de receptor AVP.

AVPV: Núcleo periventricular anteroventral.

BHE: Barrera hematoencefálica.

BNST: Núcleo del lecho de la estría terminal.

CCA: Corteza cingulada anterior.

COF: Corteza orbitofrontal.

CPF: Corteza prefrontal.

COMT: Catecol O-metiltransferasa.

CPFM: Corteza prefrontal medial.

DAT1: Transportador de dopamina.

DRD2: Transportador de dopamina.

DRD4: Transportador de dopamina.

dSL: Septum Lateral dorsal.

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.

GAD 2: Ácido glutámico descarboxilasa 2.

HCRTR1: Gen.

HAA: Área hipotalámica de ataque.

HPA: Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

IHA: Área hipotalámica intermedia.

INOS: Óxido nítrico sintasa de expresión constitucional.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LHb: Habénula lateral.

IVLPFC: Área ventrolateral de la corteza prefrontal izquierda.

MeA: Núcleo medial amigdalino.

MPOA: Área preóptica media.

NO: Óxido nítrico.

NOS: Óxido nítrico sintasas.

NOS1 ex1f-VNTR: Gen.

NOS1/nNOS: Óxido nítrico sintasa 1.

NT: Nicotina Transdérmica.

Orx: Orexina.

Orx 1: Receptores de orexina.

Orx 2: Receptores de orexina.

OTR: Receptor de oxitocina.

OX: Oxitocina.

PAG: Sustancia gris periacueductal.

rs2271933: Exón 7.

RS3: Gen.

rVLPFC: Área ventrolateral de la corteza prefrontal derecha.

SAM: Sistema simpático-adrenal.medular.

SL: Séptum medial lateral.

SLC6A4: Gen.

SNC: Sistema nervioso central.

SPECT: Tomografía computarizada de emisión de fotón único.

TDAH: Trastorno de déficit de atención.

tDCS: Técnica no invasiva de estimulación cortical.

TH: Tirosina hidroxilasa.

TPH: Triptófano hidroxilasa.

TPH1: Triptófano hidroxilasa 1.

TPH2: Triptófano hidroxilasa 2.

Trp: Triptófano.

UI: Unidades internacionales.

V1aR: Receptor.

vGlut2: Neuronas secretoras de Glutamina.

vLPFC: Corteza prefrontal ventrolateral.

VMH: Hipotálamo Ventromedial.

VMHvl: Núcleo ventromedial del hipotálamo.

vmPFC: Corteza ventromedial prefrontal.

Bibliografía

1. Crotty G, Doody O, Lyons R. Aggressive behaviour and its prevalence within five typologies. *Journal of Intellectual Disabilities*. 2014;18(1):76–89.
2. Siegel A, Victoroff J. Understanding human aggression: New insights from neuroscience. *Int J Law Psychiatry* [Internet]. 2009;32(4):209–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijlp.2009.06.001>
3. Choy O, Raine A, Hamilton RH. Stimulation of the prefrontal cortex reduces intentions to commit aggression: A randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel-group trial. *Journal of Neuroscience*. 2018;38(29):6505–12.
4. Enticott PG, Curtis A, Ogloff JRP. Neurobiology of Aggression and Violence Aggression , Violence , and Child Development 2 Definitions of Aggression and Violence. *The Encyclopedia of Child and Adolescent Development* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2019. 2020;1–13.
5. Caruso R, Antenora F, Riba M, Belvederi Murri M, Biancosino B, Zerbinati L, et al. Aggressive Behavior and Psychiatric Inpatients: a Narrative Review of the Literature with a Focus on the European Experience. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(5).
6. Tuvblad C, Sild M, Frogner L, Booij L. Behavioral Genetics of Aggression and Intermittent Explosive Disorder [Internet]. *Intermittent Explosive Disorder: Etiology, Assessment, and Treatment*. Elsevier Inc.; 2019. 17–35 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-813858-8.00002-4>

7. Ortega-Escobar J, Alcázar-Córcoles MÁ. Neurobiología de la agresión y la violencia. *Anuario de Psicología Jurídica* [Internet]. 2016;26(1):60–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apj.2016.03.001>
8. Franke B, Reif A. Special Issue on the Neurobiology of aggressive behaviour in the context of ADHD and related disorders. *European Neuropsychopharmacology*. 2020;30:1–4.
9. Blair RJR. The Neurobiology of Impulsive Aggression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(1):4–9.
10. Carré JM, Olmstead NA. Social neuroendocrinology of human aggression: Examining the role of competition-induced testosterone dynamics. *Neuroscience*. 2015;286:171–86.
11. Haller J. The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2018;85(September 2017):34–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.017>
12. Aleyasin H, Flanigan ME, Russo SJ. Neurocircuitry of aggression and aggression seeking behavior: nose poking into brain circuitry controlling aggression. *Curr Opin Neurobiol*. 2018;49(12):184–91.
13. Pulver A, Kiive E, Kanarik M, Harro J. Association of orexin/hypocretin receptor gene (HCRTR1) with reward sensitivity, and interaction with gender. *Brain Res* [Internet]. 2020;1746(July):147013. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147013>
14. Grieb ZA, Ross AP, McCann KE, Lee S, Welch M, Gomez MG, et al. Sex-dependent effects of social status on the regulation of arginine-vasopressin (AVP) V1a, oxytocin (OT), and serotonin (5-HT) 1A receptor binding and aggression in Syrian hamsters (*Mesocricetus*

- auratus). *Horm Behav* [Internet]. 2021;127(June 2020):104878. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104878>
15. Vaeroy H, Schneider F, Fetissov SO. Neurobiology of Aggressive Behavior—Role of Autoantibodies Reactive With Stress-Related Peptide Hormones. *Front Psychiatry*. 2019;10(December):1–9.
 16. Fernández-Castillo N, Cormand B. Aggressive behavior in humans: Genes and pathways identified through association studies. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2016;171(5):676–96.
 17. Golden SA, Heins C, Venniro M, Caprioli D, Zhang M, Epstein DH, et al. Compulsive Addiction-like Aggressive Behavior in Mice. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2017;82(4):239–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.004>
 18. Raine A, Ang RP, Choy O, Hibbeln JR, Ho RMH, Lim CG, et al. Omega-3 (ω -3) and social skills interventions for reactive aggression and childhood externalizing behavior problems: A randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled, factorial trial. *Psychol Med*. 2019;49(2):335–44.
 19. Sarkar J. Borderline personality disorder and violence. *Australasian Psychiatry*. 2019;27(6):578–80.
 20. Williams DJ, Donnelly PD. Is violence a disease? Situating violence prevention in public health policy and practice. *Public Health* [Internet]. 2014;128(11):960–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2014.09.010>

21. de Boer SF, Olivier B, Veening J, Koolhaas JM. The neurobiology of offensive aggression: Revealing a modular view. *Physiol Behav* [Internet]. 2015;146:111–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.04.040>
22. Been LE, Gibbons AB, Meisel RL. Towards a neurobiology of female aggression. *Neuropharmacology* [Internet]. 2019;156(November 2018):107451. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.11.039>
23. Liévano D. Neurobiología De La Agresión : Aportes Para La Psicología Neurobiology of Aggression : Contributions To. *Vanguardia psicológica*. 2013;57(1):69–85.
24. Yamaguchi T, Wei D, Song SC, Lim B, Tritsch NX, Lin D. Posterior amygdala regulates sexual and aggressive behaviors in male mice. *Nat Neurosci*. 2020;23(9):1111–24.
25. Gaitán Gómez OL, Aristizábal Hoyos GP. Corteza prefrontal: sustrato de las funciones mentales superiores. *Revista CuidArte*. 2016;5(9):45.
26. Lochman JE, Glenn AL, Powell NP, Boxmeyer CL, Bui C, Kassing F, et al. Group versus individual format of intervention for aggressive children: Moderators and predictors of outcomes through 4 years after intervention. *Dev Psychopathol*. 2019;31(5):1757–75.
27. Gallucci A, Riva P, Romero Lauro LJ, Bushman BJ. Stimulating the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) modulates frustration-induced aggression: A tDCS experiment. *Brain Stimul* [Internet]. 2020;13(2):302–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.015>
28. Flanigan ME, Aleyasin H, Li L, Burnett CJ, Chan KL, LeClair KB, et al. Orexin signaling in GABAergic lateral habenula neurons modulates aggressive behavior in male mice. *Nat Neurosci*. 2020;23(5):638–50.

29. Harro J, Laas K, Eensoo D, Kurrikoff T, Sakala K, Vaht M, et al. Orexin/hypocretin receptor gene (HCRTR1) variation is associated with aggressive behaviour. *Neuropharmacology* [Internet]. 2019;156(October 2018):107527. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.02.009>
30. Staton CD, Yaeger JDW, Khalid D, Haroun F, Fernandez BS, Fernandez JS, et al. Orexin 2 receptor stimulation enhances resilience, while orexin 2 inhibition promotes susceptibility, to social stress, anxiety and depression. *Neuropharmacology*. 2018;143(3):79–94.
31. Katahira H, Sunagawa M, Watanabe D, Kanada Y, Katayama A, Yamauchi R, et al. Antistress effects of Kampo medicine “Yokukansan” via regulation of orexin secretion. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:863–72.
32. Pompili E, Carlone C, Silvestrini C. Fisiopatologia dei comportamenti aggressivi in salute mentale. *Riv Psichiatr*. 2017;52(5):175–9.
33. Carreño Gutiérrez H, O’Leary A, Freudenberg F, Fedele G, Wilkinson R, Markham E, et al. Nitric oxide interacts with monoamine oxidase to modulate aggression and anxiety-like behaviour. *European Neuropsychopharmacology*. 2020;30:30–43.
34. O’Leary A, Laas K, Vaht M, Kiive E, Veidebaum T, Reif A, et al. Nitric oxide synthase genotype interacts with stressful life events to increase aggression in male subjects in a population-representative sample. *European Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020;30:56–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.07.241>
35. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*. 2020;40(1):158–89.

36. Lewis AS, Picciotto MR. Regulation of aggressive behaviors by nicotinic acetylcholine receptors: Animal models, human genetics, and clinical studies. *Neuropharmacology* [Internet]. 2020;167(December 2019):107929. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107929>
37. A. Lewis, G. Schalkwyk, M. Lopez, F. Volkmar, M. Picciotto DS. An Exploratory Trial of Transdermal Nicotine for Aggression and Irritability in Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2019;48(8):2748–57.
38. Biegon A, Kim SW, Logan J, Hooker JM, Muench L, Fowler JS. Nicotine Blocks Brain Estrogen Synthase (Aromatase): In Vivo Positron Emission Tomography Studies in Female Baboons. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010;67(8):774–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.004>
39. Patel S, Homaei A, Raju AB, Meher BR. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. *Biomedicine and Pharmacotherapy* [Internet]. 2018;102(October 2017):403–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.078>
40. Vastagh C, Liposits Z. Impact of proestrus on gene expression in the medial preoptic area of mice. *Front Cell Neurosci*. 2017;11(July):1–13.
41. Alvarez BD, Morales CA, Amodeo DA. Impact of specific serotonin receptor modulation on behavioral flexibility. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2021;209(July):173243. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173243>
42. da Cunha-Bang S, Knudsen GM. The Modulatory Role of Serotonin on Human Impulsive Aggression. *Biol Psychiatry*. 2021;90(7):447–57.

43. Gerken A, Gross A SK. Agresividad y violencia En: Stern Theodore A. Tratado de Psiquiatría Clínica. [Internet]. Second Edi. Elsevier España. Elsevier España; 2018. 709–719 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-212-7/00065-1>
44. Comai S, Bertazzo A, Vachon J, Daigle M, Toupin J, Côté G, et al. Tryptophan via serotonin/kynurenine pathways abnormalities in a large cohort of aggressive inmates: Markers for aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2016;70:8–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.04.012>
45. Kolla NJ, Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2020;194(December 2019):101875. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101875>
46. Godar SC, Fite PJ, McFarlin KM, Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2016;69:90–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.01.001>
47. Jones DN, Raghanti MA. The role of monoamine oxidase enzymes in the pathophysiology of neurological disorders. *J Chem Neuroanat* [Internet]. 2021;114(April):101957. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101957>
48. Ne'eman R, Perach-Barzilay N, Fischer-Shofty M, Atias A, Shamay-Tsoory SG. Intranasal administration of oxytocin increases human aggressive behavior. *Horm Behav* [Internet]. 2016;80:125–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.01.015>
49. Neumann TR de J and ID. Oxytocin and Aggression. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2018;35:175–92. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176

50. Terranova JI, Ferris CF, Albers HE. Sex differences in the regulation of offensive aggression and dominance by Arginine-vasopressin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8(NOV):1–12.
51. Tan O, Musullulu H, Raymond JS, Wilson B, Langguth M, Bowen MT. Oxytocin and vasopressin inhibit hyper-aggressive behaviour in socially isolated mice. *Neuropharmacology* [Internet]. 2019;156(October 2018):107573. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.016>
52. Oliveira VE de M, Lukas M, Wolf HN, Durante E, Lorenz A, Mayer AL, et al. Oxytocin and vasopressin within the ventral and dorsal lateral septum modulate aggression in female rats. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-23064-5>
53. Carré JM, Geniole SN, Ortiz TL, Bird BM, Videto A, Bonin PL. Exogenous Testosterone Rapidly Increases Aggressive Behavior in Dominant and Impulsive Men. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2017;82(4):249–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.009>
54. Pelto-Piri V, Warg LE, Kjellin L. Violence and aggression in psychiatric inpatient care in Sweden: A critical incident technique analysis of staff descriptions. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1–11.
55. Manchia M, Carpiniello B, Valtorta F, Comai S. Serotonin Dysfunction, Aggressive Behavior, and Mental Illness: Exploring the Link Using a Dimensional Approach. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(5):961–72.
56. Akcan A, Ergun A. The effect of an aggressive behavior prevention program on kindergarten students. *Public Health Nurs*. 2019;36(3):330–40.

57. Aguilar-Valles A. Identification of genetic factors in the Etiology of schizophrenia. *Acta Biolo Colomb.* 2011;16(3):129–38.
58. Raine A. Antisocial Personality as a Neurodevelopmental Disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2018;14(January):259–89.
59. Mercedes S. Ansiedad, angustia y neurosis. Antecedentes conceptuales e históricos. *Psicología Iberoamericana.* 2013;21(2):19–28.
60. Chung JE, Song G, Kim K, Yee J, Kim JH, Lee KE, et al. Association between anxiety and aggression in adolescents: A cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1–9.
61. Real Academia Nacional de Medicina de España. Agresividad. In: *Diccionario de Términos Médicos* [Internet]. 2012. p. 148–62. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Agresividad
62. España RAN de M de. Alotipo [Internet]. Vol. 148, *Diccionario de Términos Médicos.* 2012. p. 148–62. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=alotipo
63. España RAN de M de. Autorreceptor [Internet]. *Diccionario de Términos Médicos.* 2012 [cited 2021 Sep 15]. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=autorreceptor
64. Real Academia Nacional de Medicina de España. Catabolizar [Internet]. *Diccionario de Términos Médicos.* 2012. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=catabolizar

65. Real Academia Nacional de Medicina de España. Epigenética [Internet]. Diccionario de Términos Médicos. 2012. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=epigenética
66. Clínica Universidad de Navarra. Haploidia [Internet]. Diccionario Médico. 2020. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/haploidia>
67. Clínica Universidad de Navarra. Homeostasis [Internet]. Diccionario Médico. 2012. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Homeostasis
68. Real Academia Española. Hostil [Internet]. Vol. 148, Asociación de Academias de la Lengua Española. 2021. Available from: <https://dle.rae.es/hostil>
69. Real Academia Española. Isoforma [Internet]. Diccionario de Términos Médicos. 2012. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=isoforma
70. Tubbs RS, Loukas M, Shoja MM, Mortazavi MM, Cohen-Gadol AA. Félix Vicq d'Azyr (1746-1794): Early founder of neuroanatomy and royal French physician. *Child's Nervous System*. 2011;27(7):1031–4.
71. Real Academia Española. Miedo [Internet]. Diccionario de Términos Médicos. 2012. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=miedo
72. Clínica Universidad de Navarra. Neurobiología [Internet]. Diccionario Médico. 2020. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/neurobiologia>
73. Wako Chemicals USA Inc. La importancia de la neurobioquímica en el tratamiento de enfermedades neurológicas [Internet]. Vol. 148. 2015. p. 148–62. Available from:

<https://www.wakolatinamerica.com/blog-reactivos/post/la-importancia-de-la-neurobioquimica-en-el-tratamiento-de-enfermedades-neurologicas/>)

74. Real Academia Nacional de Medicina de España. Neurotransmisor [Internet]. Diccionario de Términos Médicos. 2012. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Neurotransmisor
75. Real Academia Nacional de Medicina de España. Neurociencia [Internet]. Diccionario de Términos Médicos. 2012. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=Neurociencia
76. Husson SJ, Gottschalk A, Leifer AM. Optogenetic manipulation of neural activity in *C. elegans*: From synapse to circuits and behaviour. *Biol Cell*. 2013;105(6):235–50.
77. Clínica Universidad de Navarra. Neuromodulador [Internet]. Diccionario Médico. 2020. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/neuromodulador>
78. España RAN de M de. Polimorfismo [Internet]. Diccionario de Términos Médicos. 2012. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=polimorfismo
79. Real Academia Nacional de Medicina de España. Psicosis [Internet]. Diccionario de Términos Médicos. 2012. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=psicosis

Anexos

Anexo 1.

Definición	Agresividad, Definición de agresividad, Agression, Agression's Definition, Definition of aggression, Comportamiento agresivo
Categorización de la agresividad	Aggression types.
Mecanismos neurológicos	Behavior aggressive's Mechanisms, Neurobiología de la agresividad, Neurociencias del comportamiento agresivo, Regulación biológica de la agresividad, Neuroscience AND aggression, Neuroscience AND aggressiveness, Biology AND aggressive behavior, Neurobiology AND aggression, Neurobiology of aggression.
Mecanismos neurobioquímicos	Regulación biológica de la agresividad, Biology AND aggressive behavior, Acetylcholine AND aggressive behavior, Cholinergic Receptors AND aggressive, GABA AND aggressive behavior, Biology AND aggressive behavior, Oxitocina AND Aggressive, Nicotine AND behavior, endocrine system AND aggressive behavior.

Anexo 2.

Título	Autor	Año	Referencia (link)	Cumple criterios inclusión
Understanding human aggression: New insights from neuroscience	Allan Siegel, Jeff Victoroff	2009	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160252709000661	Sí
Neurobiología de la agresión: Aportes para la psicología	Diego Liévano Parra	2013	https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4815164	Sí
Regulation of aggressive behaviors by nicotinic acetylcholine receptors: Animal models, human genetics, and clinical studies	Alan S. Lewis	2020	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390819305003?via%3Dihub	Sí
Neurobiology of Aggression and Violence	Peter G. Enticott1, Ashlee Curtis1, and James R. P. Oglof	2020	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119171492.wecad362	Sí

Towards a neurobiology of female aggression	Laura E. Been, Alison B. Gibbons, Robert L. Meisel	2019	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002839081830892X	No
Behavior-Genetics of Criminality and Aggression	Flannery DJ, Vazsonyi AT, Waldman ID	2007	http://search.ebscohost.com/ezproxy.uniandes.edu.co:8080/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=206638&lang=es&site=ehost-live	No
The Role of VIP in Social Behavior: Neural Hotspots for the Modulation of Affiliation, Aggression, and Parental Care	Marcy A. Kingsbury, Leah C. Wilson	2016	https://academic.oup.com/icb/article/56/6/1238/2647097?login=true	No
Developmental effects of aggressive behavior in male adolescents assessed with structural and functional brain imaging	Maren Strenziok, Frank Krueger, Armin Heinecke	2009 - 2011	https://academic.oup.com/scan/article/6/1/2/1603503?login=true	No
Social neuroendocrinology of competition	Justin M. Carre	2010	https://dr.library.brocku.ca/handle/10464/3055	No

<p>Special Issue on the Neurobiology of aggressive behaviour in the context of ADHD and related disorders. European Neuropsychopharmacology</p>	<p>Franke B, Reif A.</p>	<p>2019</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0924977X19318796</p>	<p>Si</p>
<p>Exogenous Testosterone Rapidly Increases Aggressive Behavior in Dominant and Impulsive Men</p>	<p>Justin M Carré, Shawn N Geniole, Triana L Ortiz, Brian M Bird, Amber Videto, Pierre L Bonin</p>	<p>2016</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27524498/</p>	<p>Si</p>
<p>Tryptophan via serotonin/kynurenine pathways abnormalities in a large cohort of aggressive inmates: markers for aggression</p>	<p>Comai S, Bertazzo A, Vachon J, Daigle M, Toupin J, Côté G</p>	<p>2016</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584616300586?via%3Dihub</p>	<p>Si</p>
<p>The Neurobiology of aggression and violence</p>	<p>Rosell DR, Siever LJ</p>	<p>2015</p>	<p>https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/neurobiology-of-aggression-and-violence/C3F5B</p>	<p>Si</p>

			8C9EF1C043973AE4EA20 A21C9C7/core-reader	
Serotonin Dysfunction, Aggressive Behavior, and Mental Illness: Exploring the Link Using a Dimensional Approach	Mirko Manchia, Bernardo Carpiniello, Flavia Valtorta, Stefano Comai	2017	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28378993/	Si
Proestrus on Gene Expression in the Medial Preoptic Area of Mice	Csaba Vastagh, Zsolt Liposits	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495965/	Si
Behavioral Genetics of Aggression and Intermittent Explosive Disorder	Catherine Tuvblad, Mari Sild, Louise Frogner.	2019	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128138588000024#:~:text=%2C%202018).-,Conclusion,identified%20a%20significant%20genetic%20marker	Si
Neurobiology of Aggressive Behavior—Role of Autoantibodies Reactive	Henning Vaeroy, Frida Schneider and	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6904880/	Si

With Stress-Related Peptide Hormones	Sergueï O. Fetissov			
Orexin/hypocretin receptor gene (HCRTR1) variation is associated with aggressive behaviour	Jaanus Harroa, Kariina Laasa, Diva Eensoob.	2019	https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0028390819300486	Si
Neurocircuitry of aggression and aggression seeking behavior: nose poking into brain circuitry controlling aggression.	Aleyasin H, Flanigan ME, Russo SJ	2018	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524848/	Si
Compulsive Addiction-like Aggressive Behavior in Mice	Sam A. Golden, Conor Heins Marco Venniro, Michelle Zhang David H. Epstein, Yavin Shaham	2017	https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.004	Si
Neurobiología de la agresión y la violencia	Joaquín Ortega Escobar, Miguel Ángel	2016	https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.c	Si

	Alcázar Córcoles		o/science/article/pii/S1133074016300022#bbib0095	
An integrated analysis of genes and functional pathways for aggression in human and rodent models	Yanli Zhang-James, Noèlia Fernàndez-Castillo, Jonathan L Hess, Karim Malki, Stephen J Glatt, Bru Cormand & Stephen V Faraone	2018	https://www.nature.com/articles/s41380-018-0068-7	No
Stimulation of the Prefrontal Cortex Reduces Intentions to Commit Aggression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Stratified, Parallel-Group Trial	Olivia Choy, Adrian Raine, and Roy H. Hamilton	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6705949/	Si

<p>Aggressive behavior in humans: Genes and pathways identified through association studies</p>	<p>Noelia Fernandez Castillo, Bru Cormand</p>	<p>2016</p>	<p>https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.b.32419</p>	<p>Si</p>
<p>Neuromodulation can reduce aggressive behavior elicited by violent video games.</p>	<p>Riva P, Gabbiadini A, Romero Lauro LJ, Andrighetto L, Volpato C, Bushman BJ.</p>	<p>2017</p>	<p>https://link.springer.com/article/10.3758/s13415-016-0490-8#Sec7</p>	<p>Si</p>
<p>Intranasal administration of oxytocin increases human aggressive behavior</p>	<p>Ne'eman R, Perach-Barzila N, Fischer-Shofty M, Atias A, Shamay-Tsoory SG.</p>	<p>2016</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0018506X16300575?via%3Dihub</p>	<p>Si</p>
<p>5-HT2c agonist, lorcaserin, reduces aggressive responding in intermittent explosive disorder: A pilot study</p>	<p>Coccaro EF, Lee RJ</p>	<p>2019</p>	<p>https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hup.2714</p>	<p>Si</p>

<p>The effect of an aggressive behavior prevention program on kindergarten students</p>	<p>Arzu Akcan, Ayse Ergun</p>	<p>2018</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30548326/</p>	<p>Si</p>
<p>An Exploratory Trial of Transdermal Nicotine for Aggression and Irritability in Adults with Autism Spectrum Disorder</p>	<p>Lewis, A.S., van Schalkwyk, G.I., Lopez, M.O. et al</p>	<p>2018</p>	<p>https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-018-3536-7#citeas</p>	<p>Si</p>
<p>Omega-3 (ω-3) and social skills interventions for reactive aggression and childhood externalizing behavior problems: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled, factorial trial.</p>	<p>Raine A, Ang RP, Choy O, Hibbeln JR, Ho RM-H, Lim CG, et al.</p>	<p>2019</p>	<p>https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/omega3-3-and-social-skills-interventions-for-reactive-aggression-and-childhood-externalizing-behavior-problems-a-randomized-stratified-doubleblind-placebocontrolled-factorial-trial/FDEA1B1480F96EE56269BED0800A5C64</p>	<p>Si</p>
<p>Group versus individual format of intervention for aggressive children:</p>	<p>Lochman JE, Glenn AL, Powell NP,</p>	<p>2019</p>	<p>https://www.cambridge.org/core/journals/development-and-psychopathology/article/</p>	<p>Si</p>

Moderators and predictors of outcomes through 4 years after intervention	Boxmeyer CL, Bui C, Kassing F, et al.		group-versus-individual-for-mat-of-intervention-for-aggressive-children-moderators-and-predictors-of-outcomes-through-4-years-after-intervention/37EA4DD759D198ED07ADAAB76F4107E1	
Aggression: Perspectives from social and systems neuroscience	Aubrey M. Kelly,*, Leah C. Wilson	2019	https://www.sciencedirect.com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0018506X19300613	No
Ansiedad, angustia y neurosis. Antecedentes conceptuales e históricos	Mercedes Sarudiansky	2013	https://www.redalyc.org/pdf/1339/133930525003.pdf	Si
Antisocial Personality as a Neurodevelopmental Disorder	Adrian Raine	2018	https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084819	Si
Association between anxiety and aggression in adolescents: a cross-sectional study	J. Chung ¹ , G. Song, K. Kim, J. Yee, J. Kim, K. Lee and H. Gwak	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471775/	Si

<p>Sex-dependent effects of social status on the regulation of arginine-vasopressin (AVP) V1a, oxytocin (OT), and serotonin (5-HT) 1A receptor binding and aggression in Syrian hamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)</p>	<p>Grieb ZA, Ross AP, McCann KE, Lee S, Welch M, Gomez MG, et al.</p>	<p>2021</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0018506X2030204X</p>	<p>Si</p>
<p>Borderline personality disorder and violence</p>	<p>Sarkar J.</p>	<p>2019</p>	<p>https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1039856219878644</p>	<p>Si</p>
<p>Identification of Genetic Factors in the Etiology of Schizophrenia</p>	<p>Aguilar-Valles A.</p>	<p>2011</p>	<p>http://www.scielo.org.co/pdf/abc/v16n3/v16n3a9.pdf</p>	<p>Si</p>
<p>Fisiopatologia dei comportamenti aggressivi in salute mentale</p>	<p>Pompili E, Carlone C, Silvestrini C.</p>	<p>2017</p>	<p>https://www.rivistadipsichia.it/archivio/2801/articoli/28344/</p>	<p>Si</p>
<p>Orexin 2 receptor stimulation enhances resilience, while orexin 2</p>	<p>Staton CD, Yaeger JDW, Khalid D,</p>	<p>2018</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.c</p>	<p>Si</p>

<p>inhibition promotes susceptibility, to social stress, anxiety and depression</p>	<p>Haroun F, Fernandez BS, Fernandez JS, et al.</p>		<p>o/science/article/pii/S0028390818306518</p>	
<p>Social neuroendocrinology of human aggression: Examining the role of competition-induced testosterone dynamics.</p>	<p>Carré JM, Olmstead NA.</p>	<p>2015</p>	<p>https://www.sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0306452214009956</p>	<p>Si</p>
<p>Orexin signaling in GABAergic lateral habenula neurons modulates aggressive behavior in male mice</p>	<p>Flanigan ME, Aleyasin H, Li L, Burnett CJ, Chan KL, LeClair KB, et al.</p>	<p>2020</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195257/</p>	<p>Si</p>
<p>Association of orexin/hypocretin receptor gene (HCRTR1) with reward sensitivity, and interaction with gender</p>	<p>Pulver A, Kiive E, Kanarik M, Harro J.</p>	<p>2020</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899320303693?via%3Dihub</p>	<p>Si</p>

<p>Aggressive Behavior and Psychiatric Inpatients: a Narrative Review of the Literature with a Focus on the European Experience</p>	<p>Caruso R, Antenora F, Riba M, Belvederi Murri M, Biancosino B, Zerbinati L, et al.</p>	<p>2021</p>	<p>https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11920-021-01233-z</p>	<p>Si</p>
<p>Violence and aggression in psychiatric inpatient care in Sweden: a critical incident technique analysis of staff descriptions</p>	<p>Pelto-Piri V, Warg LE, Kjellin L.</p>	<p>2020</p>	<p>https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-020-05239-w</p>	<p>Si</p>
<p>Oxytocin and vasopressin within the ventral and dorsal lateral septum modulate aggression in female rats</p>	<p>Oliveira VE de M, Lukas M, Wolf HN, Durante E, Lorenz A, Mayer AL, et al.</p>	<p>2021</p>	<p>https://www.nature.com/articles/s41467-021-23064-5</p>	<p>Si</p>

<p>Sex differences in the regulation of offensive aggression and dominance by Arginine-vasopressin.</p>	<p>Terranova JI, Ferris CF, Albers HE.</p>	<p>2017</p>	<p>https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00308/full</p>	<p>Si</p>
<p>Oxytocin and vasopressin inhibit hyper-aggressive behaviour in socially isolated mice</p>	<p>Tan O, Musullulu H, Raymond JS, Wilson B, Langguth M, Bowen MT.</p>	<p>2019</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0028390819301017</p>	<p>Si</p>
<p>Is violence a disease? Situating violence prevention in public health policy and practice</p>	<p>Williams DJ, Donnelly PD.</p>	<p>2014</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0033350614002546</p>	<p>Si</p>
<p>Antistress effects of Kampo medicine “Yokukansan” via regulation of orexin secretion</p>	<p>Katahira H, Sunagawa M, Watanabe D, Kanada Y, Katayama A, Yamauchi R, et al.</p>	<p>2017</p>	<p>https://www.dovepress.com/antistress-effects-of-kampo-medicine-quotyokukansanquot-via-regulation-peer-reviewed-fulltext-article-NDT</p>	<p>Si</p>

<p>The neurobiology of aggression and violence</p>	<p>Daniel R. Rosell and Larry J. Siever</p>	<p>2015</p>	<p>https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/neurobiology-of-aggression-and-violence/C3F5B8C9EF1C043973AE4EA20A21C9C7/core-reader</p>	<p>No</p>
<p>Behavior-Genetics of Criminality and Aggression</p>	<p>Soo Hyun Rhee and Irwin D. Waldman</p>	<p>2007</p>	<p>https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=fQFDCQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT36&dq=Behavior-Genetics+of+Criminality+flanery&ots=5VbnxigNkk&sig=J13mf15W0rl5AM9TzJLwHzRxJA#v=onepage&q&f=false</p>	<p>No</p>
<p>The Role of Serotonin, Vasopressin, and Serotonin/Vasopressin Interactions in Aggressive Behavior</p>	<p>Thomas R. Morrison and Richard H. Melloni Jr</p>	<p>2014</p>	<p>https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F7854_2014_283</p>	<p>No</p>
<p>Orexin, orexin receptor antagonists and central cardiovascular control</p>	<p>P. Carrive</p>	<p>2013</p>	<p>https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2013.00257/full</p>	<p>No</p>

<p>OREXIN, STRESS AND ANXIETY/PANIC STATES</p>	<p>P. Johnson, A. Molosh, W. Truitt, S. Fitz, and A. Shekhar</p>	<p>2012</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444594891000094?via%3Dihub</p>	<p>No</p>
<p>Regulatory Role of Orexin in the Antistress Effect of “Press Tack Needle” Acupuncture Treatment</p>	<p>A. Fujiwara, M. Tsukada, H. Ikemoto, T. Izuno, S. Hattori, T. Okumo, T. Hisamitsu and M. Sunagawa</p>	<p>2021</p>	<p>https://www.mdpi.com/2227-9032/9/5/503</p>	<p>No</p>
<p>Vasopressin modulates neural responses during human reactive aggression</p>	<p>C. Brunlieb, T. Münte, U. Krämer, C. Tempelmann & M. Heldmann</p>	<p>2013</p>	<p>https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17470919.2013.763654?journalCode=psns20</p>	<p>No</p>
<p>Presence of the pregnant partner regulates</p>	<p>Z. Miaoa, J. Zhanga, Y. Lia, X. Lia, W.</p>	<p>2019</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.c</p>	<p>No</p>

<p>microRNA-30a and BDNF levels and protects male mice from social defeat-induced abnormal behaviors</p>	<p>Songa, Z. Suna, Y. Wang</p>		<p>o/science/article/pii/S0028390819301121</p>	
<p>Melatonin increases reactive aggression in humans</p>	<p>J. Liu, R. Zhong, W. Xiong, H. Liu, C. Eisenegger & X. Zhou</p>	<p>2017</p>	<p>https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-017-4693-7</p>	<p>No</p>
<p>Post-weaning social isolation exacerbates aggression in both sexes and affects the vasopressin and oxytocin system in a sex-specific manner</p>	<p>V. Oliveiraa, I. Neumann, T. de Jong</p>	<p>2019</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002839081930022X?via%3Dihub</p>	<p>No</p>
<p>Dose-Dependent and Lasting Influences of Intranasal Vasopressin on Face Processing in Men</p>	<p>D. Price, D. Burris, A. Cloutier, Carol B. Thompson,</p>	<p>2017</p>	<p>https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00220/full</p>	<p>No</p>

	James K. Rilling and Richmond R. Thompson			
NMDA Receptor in Vasopressin 1b Neurons Is Not Required for Short-Term Social Memory, Object Memory or Aggression	Sarah K. Williams, Heon-Jin Lee, Jarrett Fastman, Adi Cymerblit-Saba1, Adam Smith	2019	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2019.00218/full	No
Increased vasopressin expression in the BNST accompanies paternally induced territoriality in male and female California mouse offspring	Christine N. Yohn, Amanda B. Leithead, Elizabeth A. Becker	2017	https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0018506X16304652	No
Association between a polymorphism of the vasopressin 1B	Daniella Luppinoa, Caroline Moula, David J. Hawesc,	2014	https://journals.lww.com/psychgenetics/Abstract/2014/10000/Association_between_a_polymorphism_of_the.1.aspx	No

<p>receptor gene and aggression in children</p>	<p>John Brennanb and Mark R. Dadds</p>			
<p>Increased Aggression and Lack of Maternal Behavior in DIO3-Deficient Mice are Associated with Abnormalities in Oxytocin and Vasopressin Systems</p>	<p>J Patrizia Stohn, M Elena Martinez, Maryam Zafer, Daniela López-Espíndola, Lauren M Keyes, and Arturo Hernandez</p>	<p>2018</p>	<p>https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/gbb.12400</p>	<p>No</p>
<p>Stimulating the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) modulates frustration-induced aggression: A tDCS experiment</p>	<p>Alessia Gallucci, Paolo Riva, Leonor J. Romero, Brad J. Bushman</p>	<p>2019</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X19304243</p>	<p>Si</p>
<p>The neurobiology of offensive aggression: Revealing a modular view</p>	<p>S.F. de Boer a,*, B. Olivier b, J. Veening c, J.M. Koolhaas</p>	<p>2015</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.com/science/article/pii/S0031938415002474</p>	<p>Si</p>

<p>Nitric oxide interacts with monoamine oxidase to modulate aggression and anxiety-like behaviour</p>	<p>Héctor Carreño Gutiérrez, Aet O’Learyb,c, Florian Freudenbergb, Giorgio Fedele, Rob Wilkinsone, Eleanor Markhame, Freek van Eeden e , Andreas Reifb,*, William H.J. Nortona</p>	<p>2020</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0924977X17309069</p>	<p>si</p>
<p>The neurobiology of impulsive aggression</p>	<p>Robert J. R. Blair</p>	<p>2016</p>	<p>https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/cap.2015.0088</p>	<p>Si</p>
<p>Posterior amygdala regulates sexual and aggressive behaviors in male mice</p>	<p>Takashi Yamaguchi, Dongyu Wei, Soomin C.</p>	<p>2020</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7483354/</p>	<p>Si</p>

	Song, Byungkook Lim, Nicolas X. Tritsch, Dayu Lin			
Nicotine blocks brain estrogen synthase (aromatase): in vivo positron emission tomography studies in female baboons	Anat Biegon, Sung Won Kim, Jean Logan, Jacob M. Hooker, Lisa Muench, and Joanna S. Fowler	2010	https://www-clinicalkey-es.ezproxy.unbosque.edu.co/#!/content/journal/1-s2.0-S0006322310000156	Si
Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it	Seema Patela, Ahmad Homaei, Akondi Butchi Rajud , Biswa Ranjan Mehere	2016	https://www-clinicalkey-es.ezproxy.unbosque.edu.co/#!/content/journal/1-s2.0-S0753332217353246	Si
Agresividad y violencia, ¿es este mismo (YORY, NEUROBIOLOGY OF	Adrienne T. Gerken, MD; Anne F. Gross, MD, y Kathy	2018	https://www-clinicalkey-es.ezproxy.unbosque.edu.co/#!/content/book/3-s2.0-B9788	Si

<p>AGGRESSION AND VIOLENCE, 2019)?</p>	<p>M. Sanders, MD</p>		<p>491132127000651?scrollTo=%23h10000569</p>	
<p>The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches</p>	<p>Jozsef Haller</p>	<p>2018</p>	<p>https://www.sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0149763417300933</p>	<p>Si</p>
<p>Corteza Prefrontal: Sustrato de las funciones mentales superiores</p>	<p>Olga Lucía Gaitán, Gladis Patricia Aristizabal</p>	<p>2016</p>	<p>https://www.medigraphic.com/pdfs/cuidarte/cui-2016/cui169f.pdf</p>	<p>Si</p>
<p>Nitric oxide synthase genotype interacts with stressful life events to increase aggression in male subjects in a population-representative sample</p>	<p>Aet O’Leary, b, Kariina Laasa, Mariliis Vahta, Evelyn Kiivec, Toomas Veidebaumd, Andreas Reifb, Jaanus Harroa,</p>	<p>2020</p>	<p>https://www.sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0924977X1930553X</p>	<p>Si</p>

<p>Nitric oxide interacts with monoamine oxidase to modulate aggression and anxiety-like behaviour</p>	<p>Héctor Carreño Gutiérrez, Aet O’Learyb,c, Florian Freudenbergb, Giorgio Fedeled, Rob Wilkinsone, Eleanor Markhame, Freek van Eeden e , Andreas Reifb,*, William H.J. Nortona</p>	<p>2020</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0924977X17309069</p>	<p>Si</p>
<p>Inducible Nitric Oxide Synthase: Regulation, Structure, and Inhibition.</p>	<p>Maris A. Cinelli,Ha T. Do,Galen P. Miley,Richard B. Silverman</p>	<p>2019</p>	<p>https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/med.21599</p>	<p>Si</p>

<p>The Modulatory Role of Serotonin on Human Impulsive Aggression</p>	<p>Sofia da Cunha-Bang, Gitte Moos Knudsen</p>	<p>2021</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0006322321013329</p>	<p>Si</p>
<p>The role of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges</p>	<p>Sean C. Godar a,b, Paula J. Fite b,c, Kenneth M. McFarlin a,b, Marco Bortolato</p>	<p>2016</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S027858461630001X</p>	<p>Si</p>
<p>The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men</p>	<p>Nathan J. Kollaa, Marco Bortolato</p>	<p>2020</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S030108220301301</p>	<p>Si</p>
<p>The role of monoamine oxidase enzymes in the pathophysiology of neurological disorders</p>	<p>Danielle N. Jonesa,b, Mary Ann Raghanti</p>	<p>2021</p>	<p>https://www-sciencedirect-com.ezproxy.unbosque.edu.co/science/article/pii/S0891061821000405</p>	<p>Si</p>